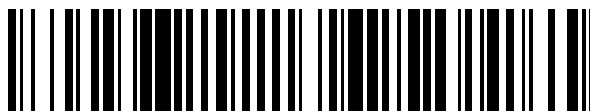


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 684**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/08** (2006.01)

**C07D 413/12** (2006.01)

**C07D 417/12** (2006.01)

**C07D 403/12** (2006.01)

**A61K 31/4196** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2002 E 02777569 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2013 EP 1446388**

54 Título: **Derivados de 1,2,4-triazol que contienen un grupo de sulfamato como inhibidores de aromatasa**

30 Prioridad:

**21.11.2001 GB 0127923**  
**07.01.2002 US 346483 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.05.2013**

73 Titular/es:

**STERIX LIMITED (100.0%)**  
**190 BATH ROAD**  
**SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3XE, GB**

72 Inventor/es:

**POTTER, BARRY VICTOR LLOYD;**  
**WOO, LOK WAI LAWRENCE;**  
**PUROHIT, ATUL;**  
**REED, MICHAEL JOHN;**  
**SUTCLIFFE, OLIVER, BROOK y**  
**BUBERT, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 402 684 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

Derivados de 1,2,4-triazol que contienen un grupo sulfamato como inhibidores de aromatasa

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto.

- 5 En particular la presente invención se refiere a un compuesto y a una composición farmacéutica que comprende el compuesto. La presente invención también se refiere al uso del compuesto o composición en aplicaciones terapéuticas.

Antecedentes de la invención

10 La evidencia sugiere que los estrógenos son los mitógenos principales implicados en promover el crecimiento de tumores en tejidos endocrino-dependientes, tales como la mama y el endometrio. Aunque las concentraciones de estrógenos en plasma son similares en mujeres con o sin cáncer de mama, los niveles de estrona y estradiol en tumor de mama son significativamente superiores a los de sangre o tejido de mama normal. Se piensa que la síntesis *in situ* de estrógenos constituye una contribución importante a los altos niveles de estrógenos en tumores y por tanto inhibidores, en particular inhibidores específicos, de la biosíntesis de estrógenos tienen un posible valor para el tratamiento de tumores endocrino-dependientes.

15 A lo largo de las dos últimas décadas, ha habido un considerable interés en el desarrollo de inhibidores de la ruta de aromatasa (que convierte el precursor androgénico androstenodiona en estrona). Sin embargo, ahora hay nuevas evidencias de que la ruta de estrona sulfatasa (E1-STS), es decir la hidrólisis de sulfato de estrona para dar estrona (de E1 S a E1), y aromatasa (es decir conversión de androstenodiona en estrona) representan la producción de estrógenos en tumores de mama.

20 Las figuras 1 y 2 son diagramas esquemáticos que muestran algunas de las enzimas implicadas en la síntesis *in situ* de estrona a partir de sulfato de estrona, estradiol y androstenodiona.

25 En la figura 2, que muestra esquemáticamente el origen de esteroides estrogénicos en mujeres posmenopáusicas, "RE" indica receptor de estrógenos, "DHA-S" indica sulfato de deshidroepiandrosterona, "Adiol" indica androstenodiol, "E1-STS" indica estrona sulfatasa, "DHA-STS" indica DHA-sulfatasa, "Adiol-STS" indica adiol sulfatasa y "17B-HSD" indica estradiol 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

Tal como puede observarse, las dos enzimas principales que están implicadas en la síntesis periférica de estrógenos son la enzima aromatasa y la enzima estrona sulfatasa.

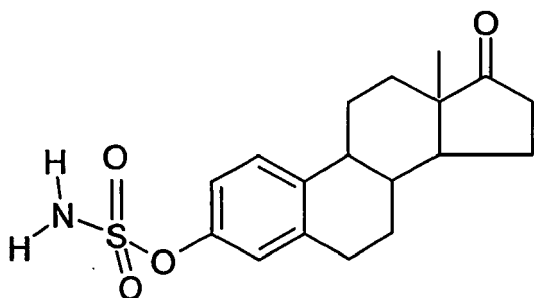
En resumen, la enzima aromatasa convierte la androstenodiona, que se secreta en grandes cantidades por la corteza suprarrenal, en estrona. Recientes informes han sugerido que algunas flavonas pueden inhibir la actividad aromatasa.

30 Sin embargo, mucha de la estrona así formada se convierte en sulfato de estrona (E1S) y ahora hay una cantidad considerable de evidencias que muestran que E1S en plasma y tejidos actúa como depósito para la formación de estrona mediante la acción de estrona sulfatasa.

35 Con respecto a esto, ahora se cree que la ruta de estrona sulfatasa (E1-STS) (es decir la hidrólisis de sulfato de estrona para dar estrona (de E1S a E1)) es una fuente principal de estrógenos en tumores de mama. Esta teoría está respaldada por una moderada reducción de la concentración de estrógenos en plasma en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama tratadas con inhibidores de aromatasa, tales como aminoglutetimida y 4-hidroxiandrostenodiona y también por el hecho de que la concentración de E1S en plasma en estos pacientes tratados con inhibidores de aromatasa sigue siendo relativamente alta. La larga semivida de E1S en la sangre (10-12 h) en comparación con los estrógenos no conjugados (20 min.) y los altos niveles de actividad esteroide sulfatasa en el hígado y, en tejidos de mama normales y malignos, también respaldan esta teoría.

40 Por tanto, la formación de estrógenos en tejidos endometriales y de mama malignos mediante la ruta de sulfatasa realiza una contribución principal a la alta concentración de estrógenos que están presentes en estos tumores. Sin embargo, la inhibición de las rutas tanto de aromatasa como de sulfatasa puede ofrecer un beneficio terapéutico considerable.

45 El documento PCT/GB92/01587 enseña novedosos inhibidores de esteroide sulfatasa y composiciones farmacéuticas que los contienen para su uso en el tratamiento de tumores dependientes de estrona, especialmente cáncer de mama. Estos inhibidores de esteroide sulfatasa son ésteres de sulfamato, tales como N,N-dimetil-estrona-3-sulfamato de y, preferiblemente, estrona-3-sulfamato (por lo demás conocido como "EMATE"). EMATE tiene la siguiente estructura:



Se sabe que EMATE es un potente inhibidor de E1-STS ya que presenta una inhibición de más del 99% de actividad E1-STS en células MCF-7 intactas a 0,1 nM. EMATE también inhibe la enzima E1-STS de una manera dependiente del tiempo y de la concentración, lo que indica que actúa como inactivador dirigido a sitio activo. Aunque EMATE se diseñó originalmente para la inhibición de E1-STS, también inhibe la deshidroepiandrosterona sulfatasa (DHA-STS), que es una enzima que se cree que tiene un papel fundamental en la regulación de la biosíntesis del esteroide estrogénico androstenodiol. Además, ahora hay evidencias que sugieren que el androstenodiol puede tener una importancia incluso mayor como promotor del crecimiento de tumor de mama. EMATE también es activo *in vivo* ya que se obtuvo una inhibición casi completa de actividades de E1-STS (99%) y DHA-STS (99%) en hígado de rata cuando se administró o bien por vía oral o bien por vía subcutánea. Además, se ha mostrado que EMATE tiene un efecto de potenciación de la memoria en ratas. Estudios en ratones han sugerido una asociación entre la actividad DHA-STS y la regulación de parte de la respuesta inmunitaria. Se piensa que esto también puede producirse en seres humanos. El átomo de O de puente del resto sulfamato en EMATE es importante para la actividad inhibitoria. Por tanto, cuando se sustituye el átomo 3-O por otros heteroátomos como en estrona-3-N-sulfamato y estrona-3-S-sulfamato, estos análogos son inactivadores más débiles no dependientes del tiempo.

Además de la estrona, el otro esteroide principal con propiedades estrogénicas que se produce por mujeres posmenopáusicas es el androstenodiol (véase la figura 2).

El androstenodiol, aunque es un andrógeno, puede unirse al receptor de estrógenos (RE) y puede estimular el crecimiento de células de cáncer de mama positivas para RE y el crecimiento de tumores de mama inducidos por carcinógenos en la rata. De manera importante, en mujeres posmenopáusicas el 90% del androstenodiol producido se origina a partir del andrógeno sulfato de deshidroepiandrosterona (DHA-S) que se secreta en grandes cantidades por la corteza suprarrenal. DHA-S se convierte en DHA por la DHA sulfatasa, que puede ser igual que, o diferente de, la enzima, estrona sulfatasa, que es responsable de la hidrólisis de E1S.

Durante los últimos 10-15 años también se ha llevado a cabo una investigación considerable para desarrollar potentes inhibidores de aromataza, algunos de los cuales se comercializan ahora. Sin embargo, en tres informes recientes de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que recibieron terapia con inhibidores de aromataza, las concentraciones de E1S en plasma permanecieron entre 400-1000 pg/ml.

Por tanto, en resumen, se piensa que la síntesis *in situ* de estrógenos realiza una contribución importante a los altos niveles de estrógenos en tumores y por tanto inhibidores específicos de la biosíntesis de estrógenos tienen posible valor para el tratamiento de tumores endocrino-dependientes.

Además, aunque la formación de estrógenos en tejidos endometriales y de mama malignos mediante la ruta de sulfatasa realiza una contribución principal a la alta concentración de estrógenos, todavía hay otras rutas enzimáticas que contribuyen a la síntesis *in vivo* de estrógenos.

La presente invención busca proporcionar compuestos novedosos adecuados para la inhibición de la actividad esteroide sulfatasa y la actividad aromataza. \*\*\*

#### Aspectos resumidos de la presente invención

La presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de que los compuestos policíclicos de las reivindicaciones pueden usarse como inhibidores eficaces de esteroide sulfatasa y/o inhibidores de aromataza y/o como agentes que pueden influir sobre el ciclo celular y/o como agentes que pueden influir sobre la apoptosis.

En un aspecto, la presente invención se basa en el sorprendente hallazgo de que los compuestos policíclicos de las reivindicaciones pueden usarse como inhibidores eficaces de esteroide sulfatasa y/o inhibidores de aromataza y/o como moduladores del ciclo celular y/o como moduladores de la apoptosis.

Los compuestos de la presente invención pueden comprender otros sustituyentes. Estos otros sustituyentes pueden, por ejemplo, aumentar adicionalmente la actividad de los compuestos de la presente invención y/o aumentar la estabilidad (*ex vivo* y/o *in vivo*).

Aspectos detallados de la presente invención

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona la reivindicación 1.

5 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto según la presente invención para su uso en medicina.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la presente invención opcionalmente mezclado con un portador, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

10 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto según la presente invención en la fabricación de un medicamento para su uso en la terapia de un estado o enfermedad asociado con STS y/o aromatasas y/o ciclo celular y/o apoptosis y/o crecimiento celular.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto según la presente invención en la fabricación de un medicamento para su uso en la terapia de un estado o enfermedad asociado con niveles adversos de STS y/o niveles adversos de aromatasas y/o ciclo celular y/o apoptosis y/o crecimiento celular.

15 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto según la presente invención en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad STS y/o inhibir la actividad aromatasas.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto según la presente invención en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad STS e inhibir la actividad aromatasas.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona la reivindicación 23.

20 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona la reivindicación 25.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona la reivindicación 27.

Para facilitar la referencia, estos y otros aspectos de la presente invención se comentan ahora en títulos de sección apropiados. Sin embargo, las enseñanzas en cada sección no se limitan necesariamente a cada sección particular.

Algunas ventajas

25 Una ventaja clave de la presente invención es que los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de STS.

Una ventaja clave de la presente invención es que los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de aromatasas.

30 Una ventaja clave de la presente invención es que los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de STS e inhibidores de aromatasas.

Otra ventaja de los compuestos de la presente invención es que pueden ser potentes *in vivo*.

35 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser compuestos no estrogénicos. En el presente documento, el término "no estrogénico" significa no mostrar ninguna o sustancialmente ninguna actividad estrogénica. En el presente documento, el término "no estrogénico" significa no mostrar ninguna o sustancialmente ninguna actividad estrogénica sistémica, tal como la determinada mediante el protocolo 4.

Otra ventaja es que algunos de los compuestos puede que no puedan metabolizarse para dar compuestos que presentan o inducen actividad hormonal.

Algunos de los compuestos de la presente invención también son ventajosos porque pueden ser activos por vía oral.

40 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para la prevención y/o el tratamiento de cáncer, tal como cáncer de mama, así como (o como alternativa) estados no malignos, tales como la prevención y/o el tratamiento de estados inflamatorios (tales como estados asociados con uno cualquiera o más de: autoinmunidad, incluyendo por ejemplo artritis reumatoide, diabetes tipo I y II, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, trastornos de la piel por ejemplo acné, psoriasis y dermatitis por contacto; enfermedad de injerto contra huésped; eczema; asma y rechazo de órgano tras trasplante. Los compuestos de la presente invención son útiles particularmente cuando se necesita administrar productos farmacéuticos desde una edad temprana.

Por tanto, también se cree que algunos de los compuestos de la presente invención tienen usos terapéuticos distintos de para el tratamiento de cánceres endocrino-dependientes, tales como el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inductores de apoptosis.

- 5 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles como inhibidores del crecimiento celular.

Aspectos preferibles

Grupo de unión opcional - D, E y F

- 10 Independientemente de los otros grupos de unión D, E y F pueden estar presentes o no. Si están presentes D, E o F pueden seleccionarse de C=O y grupos hidrocarbilo.

- 15 El término "grupo hidrocarbilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo que comprende al menos C y H y puede comprender opcionalmente uno o más de otros sustituyentes adecuados. Los ejemplos de tales sustituyentes pueden incluir halógeno, alcoxilo, nitro, un grupo alquilo, un grupo cíclico etc. Además de la posibilidad de que los sustituyentes sean un grupo cíclico, una combinación de sustituyentes puede formar un grupo cíclico. Si el grupo hidrocarbilo comprende más de un C, entonces esos carbonos no necesitan estar necesariamente unidos entre sí. Por ejemplo, al menos dos de los carbonos pueden estar unidos a través de un elemento o grupo adecuado. Por tanto, el grupo hidrocarbilo puede contener heteroátomos. Los heteroátomos adecuados resultarán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, azufre, nitrógeno y oxígeno. Un ejemplo no limitante de un grupo hidrocarbilo es un grupo acilo.

- 20 Un grupo hidrocarbilo típico es un grupo hidrocarburo. En el presente documento, el término "hidrocarburo" significa cualquiera de un grupo alquilo, un grupo alqueno, un grupo alquino, grupos que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, o un grupo arilo. El término hidrocarburo también incluye esos grupos pero que se han sustituido opcionalmente. Si el grupo hidrocarburo es una estructura ramificada que tiene sustituyente(s) en la misma, entonces la sustitución puede estar o bien en la estructura principal de hidrocarburo o bien en la ramificación; alternativamente las sustituciones pueden estar en la estructura principal de hidrocarburo y en la ramificación.

- 25 Preferiblemente D, E y F se seleccionan independientemente de hidrocarbilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidrocarbilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o hidrocarbilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

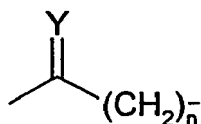
Preferiblemente, D, E y F se seleccionan independientemente de grupos hidrocarburo, preferiblemente hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

- 30 Preferiblemente, D, E y F se seleccionan independientemente de grupos alquilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>.

El hidrocarbilo/hidrocarburo/alquilo de D, E y F puede ser de cadena lineal o ramificado y/o puede estar saturado o insaturado.

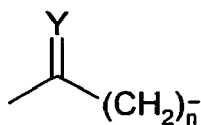
- 35 En un aspecto preferido, D, E y F se seleccionan independientemente de grupos hidrocarburo lineales o ramificados que contienen al menos un heteroátomo en el grupo.

En un aspecto preferido, D, E y F se seleccionan independientemente de grupos hidrocarburo y un grupo de fórmula



en la que n es de 1 a 6 e Y = O, S o CH<sub>2</sub>.

- 40 En un aspecto preferido, D, E y F son grupos hidrocarburo lineales o ramificados independientemente seleccionados que tienen una cadena carbonada de desde 1 hasta 6 átomos de carbono y un grupo de fórmula



en la que n es de 1 a 6 e Y = O, S o CH<sub>2</sub>

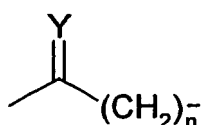
En un aspecto preferido, sólo uno de los grupos de unión opcionales D, E y F está presente. Se entenderá que por sólo uno quiere decirse que uno de los grupos de unión está presente y el/los otro(s) grupo(s) de unión opcional(es) no está(n) presente(s).

5 En un aspecto preferido, E (y preferiblemente D y/o F) se selecciona de grupos hidrocarbilo que comprenden al menos dos carbonos o en los que el número total de carbonos y heteroátomos es al menos dos.

En un aspecto preferido, E (y preferiblemente D y/o F) se selecciona de grupos hidrocarbilo que contienen al menos un heteroátomo en el grupo. Preferiblemente el heteroátomo se selecciona de azufre, nitrógeno y oxígeno.

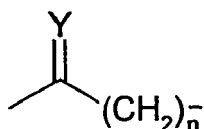
10 En un aspecto preferido, E (y preferiblemente D y/o F) se selecciona de grupos hidrocarburo lineales o ramificados que contienen al menos un heteroátomo en el grupo. Preferiblemente el heteroátomo se selecciona de azufre, nitrógeno y oxígeno.

En un aspecto preferido, E (y preferiblemente D y/o F) se selecciona de grupos hidrocarburo que comprenden al menos 2 carbonos y un grupo de fórmula



en la que n es de 1 a 6 e Y = oxígeno, azufre o CH<sub>2</sub>.

15 En un aspecto preferido, E (y preferiblemente D y/o F) se selecciona de grupos hidrocarburo lineales o ramificados que tienen una cadena carbonada de desde 2 hasta 6 átomos de carbono y un grupo de fórmula



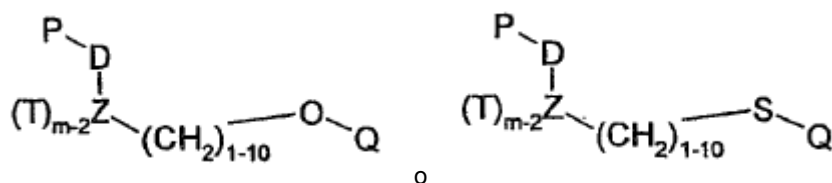
en la que n es de 1 a 6 e Y = oxígeno, azufre o CH<sub>2</sub>.

20 En un aspecto preferido, E (y preferiblemente D y/o F) se selecciona de grupos alquilo lineales o ramificados, preferiblemente alquilo C<sub>1-10</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1-5</sub>, que contienen al menos un heteroátomo en el grupo. Preferiblemente el heteroátomo se selecciona de azufre, nitrógeno y oxígeno.

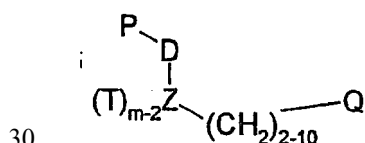
En un aspecto preferido, E (y preferiblemente D y/o F) se selecciona de grupos alquilo de cadena lineal, preferiblemente alquilo C<sub>1-10</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1-5</sub>, que contienen al menos un heteroátomo en el grupo. Preferiblemente el heteroátomo se selecciona de azufre, nitrógeno y oxígeno.

25 Cuando E (o D y/o F) contiene un heteroátomo, preferiblemente el heteroátomo está unido al anillo Q (o D o R en el caso de D y F).

En un aspecto sumamente preferido, el compuesto de la presente invención es de fórmula



En un aspecto sumamente preferido, el compuesto de la presente invención es de fórmula



30 en la que Z es N o CH.

Anillos P, Q y R

P es triazol, en particular 1H-1,2,3-triazol, 1H-1,2,4-triazol, 4H-1,2,4-triazol.

En un aspecto sumamente preferido, P es 4H-1,2,4-triazol.

5 En los aspectos anteriores, el triazol puede estar unido al N o C central a través de un C en el anillo triazol o un N en el anillo triazol. En un aspecto el triazol está unido al N o C central a través de un C en el anillo triazol.

Los sistemas de anillos P, Q y R pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes preferidos (además del grupo sulfamato requerido) incluyen grupos hidrocarbilo, oxihidrocarbilo, halógeno y ciano (-C≡N). Los sistemas de anillos P, Q y R también pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos fosfonato, grupos tiofosfonato, grupos sulfonato y grupos sulfonamida.

10 El término grupo "oxihidrocarbilo", tal como se usa en el presente documento, significa un grupo que comprende al menos C, H y O y puede comprender opcionalmente uno o más de otros sustituyentes adecuados. Los ejemplos de tales sustituyentes pueden incluir halógeno, alcoxilo, nitro, un grupo alquilo, un grupo cíclico, etc. Además de la posibilidad de que los sustituyentes sean un grupo cíclico, una combinación de sustituyentes puede formar un grupo cíclico. Si el grupo oxihidrocarbilo comprende más de un C entonces esos carbonos no necesitan estar unidos necesariamente entre sí.  
15 Por ejemplo, al menos dos de los carbonos pueden estar unidos a través de un elemento o grupo adecuado. Por tanto, el grupo oxihidrocarbilo puede contener heteroátomos. Los heteroátomos adecuados resultarán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, azufre y nitrógeno.

En una realización de la presente invención, el grupo oxihidrocarbilo es un grupo oxihidrocarburo.

20 En el presente documento, el término "oxihidrocarburo" significa uno cualquiera de un grupo alcoxilo, un grupo oxialqueno, un grupo oxialquino, grupos que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, o un grupo oxiarilo. El término oxihidrocarburo también incluye esos grupos pero que se han sustituido opcionalmente. Si el oxihidrocarburo es una estructura ramificada que tiene sustituyente(s) en la misma, entonces la sustitución puede estar o bien en la estructura principal de hidrocarburo o bien en la ramificación; alternatively, las sustituciones pueden estar en la estructura principal de hidrocarburo y en la ramificación.

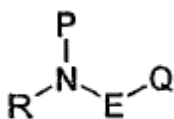
25 Normalmente, el grupo oxihidrocarbilo tiene la fórmula C<sub>1-6</sub>O (tal como C<sub>1-3</sub>O).

Preferiblemente, Q está sustituido con uno o más átomos de halógeno. Preferiblemente, los átomos de halógeno están en una posición orto con respecto al grupo sulfamato.

Preferiblemente, R está sustituido con un grupo ciano (-C≡N).

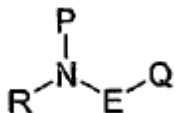
Compuestos preferidos adicionales

30 En un aspecto preferido, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula IIIb



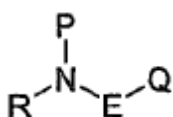
Fórmula IIIb

En un aspecto preferido, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula IIIc



Fórmula IIIc

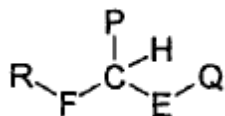
35 En un aspecto preferido, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula III-d



Fórmula III-d

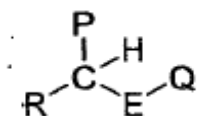
en la que E es un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificado, preferiblemente un grupo hidrocarburo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> que contienen al menos dos carbonos o al menos un heteroátomo en el grupo.

En un aspecto preferido, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula IVa



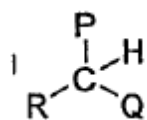
Fórmula IVa

En un aspecto preferido, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula IVb



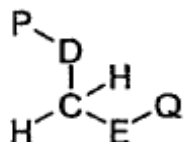
Fórmula IVb

5 En un aspecto preferido, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula IVc



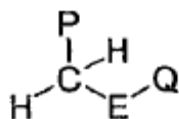
Fórmula IVc

En un aspecto preferido, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula V



Fórmula V

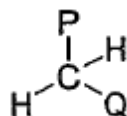
En un aspecto preferido, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula Va



Fórmula Va

10

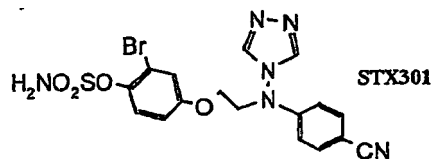
En un aspecto preferido, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula Vb



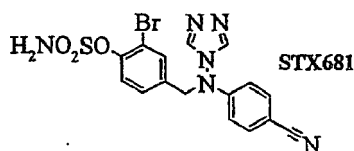
Fórmula Vb

Un compuesto sumamente preferido de la presente invención es un compuesto seleccionado de compuestos de la fórmula

15

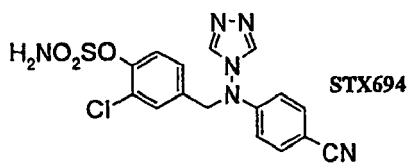


Éster 2-bromo-4-{2-[(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]etoxi}fenílico del ácido sulfámico (STX301)

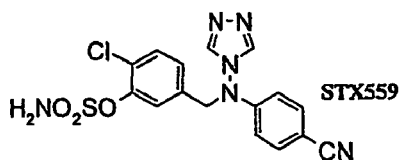


4-[(3-Bromo-4-O-sulfamoilbencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01141, STX681)

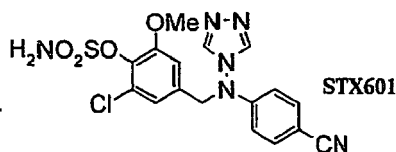




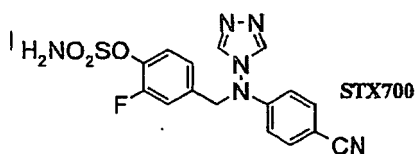
2-Cloro-4-[[[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-metil]-feno del ácido sulfámico



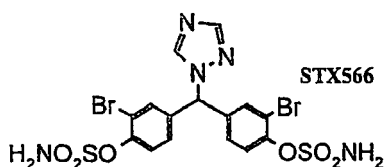
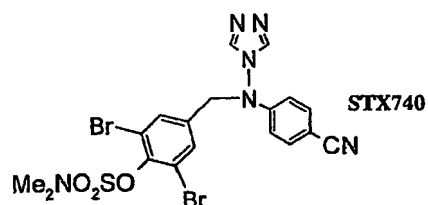
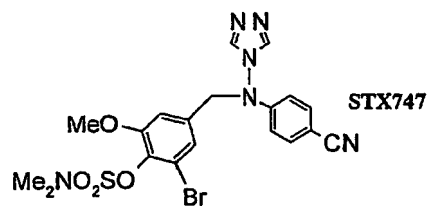
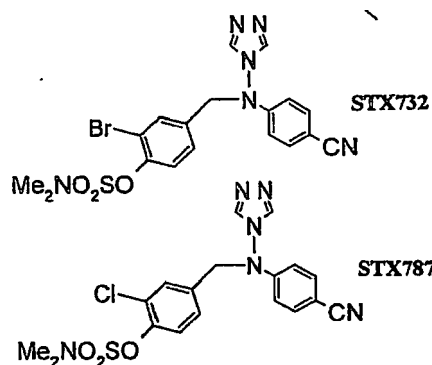
Éster 2-cloro-5-[[[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-metil]-fenílico del ácido sulfámico (CAB02176, STX559)



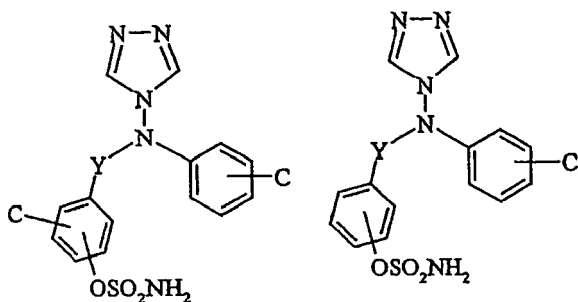
Éster 2-cloro-4-[[[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-metil]-6-metoxi-fenílico del ácido sulfámico (CAB02181, STX601)



Éster 4-[[[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-metil]-2-fluoro-fenílico del ácido sulfámico (CAB03021, STX700)

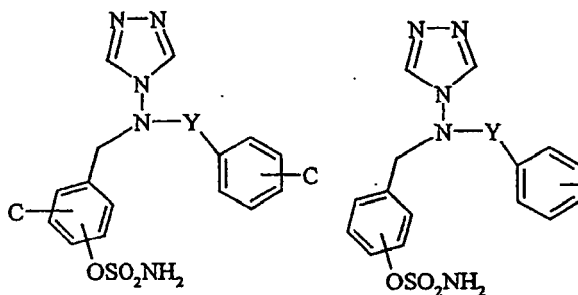


1-[Bis-(3-bromo-4-sulfamoiloxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (JRL01109, STX566)



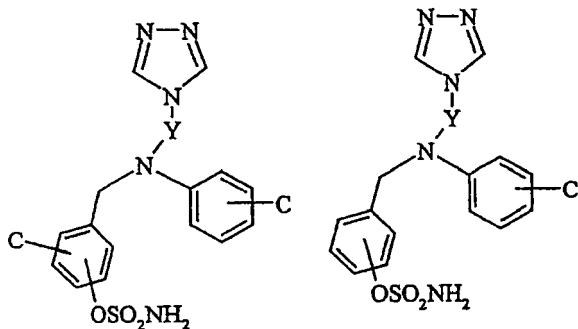
X = F, Cl, Br, I

Ar-Y-N = CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO, CS  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CS, O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, S(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,  
SO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>



X = F, Cl, Br, I

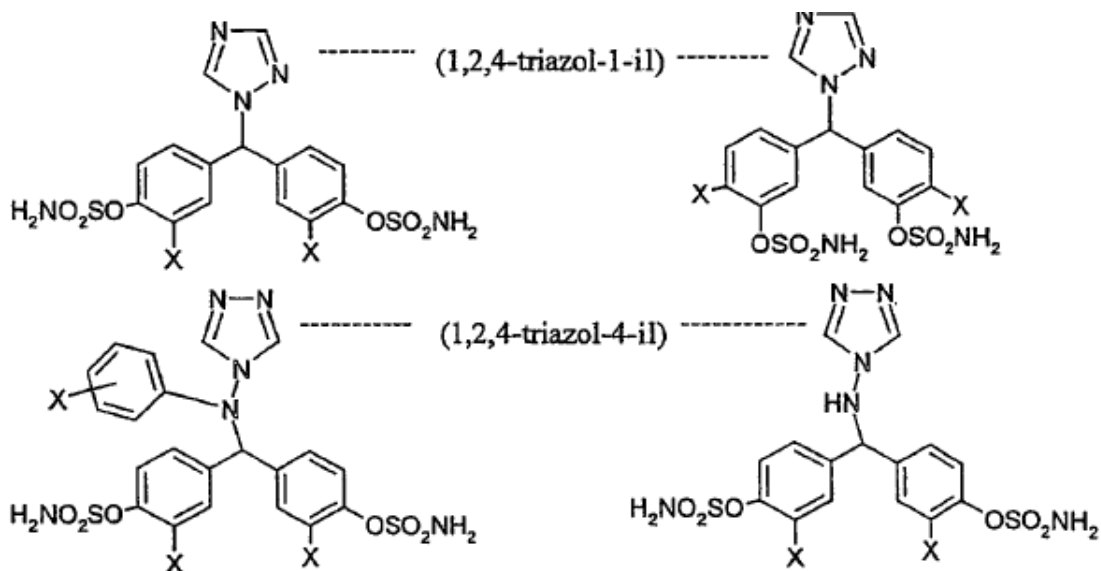
N-Y-Ar = CO, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO, CS  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CS, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>O, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>S,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>



X=F, Cl, Br, I

Y = (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CO, CS(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CS, SO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, SO<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO,  
(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>SO<sub>2</sub>

X = F, Cl, Br, I A = anillo bicíclico o heterociclos bicíclicos



Grupo sulfamato

Al menos Q uno de los compuestos de la presente invención comprende un grupo sulfamato.

Para algunos compuestos de la presente invención, se prefiere sumamente que el compuesto comprenda al menos dos o más grupos sulfamato.

Para algunos compuestos de la presente invención, se prefiere sumamente que el compuesto comprenda al menos dos grupos sulfamato, no estando dichos grupos sulfamato en el mismo anillo.

- 5 Para algunas aplicaciones, preferiblemente los compuestos no tienen ningún efecto estrogénico o tienen uno mínimo.

Para algunas aplicaciones, preferiblemente los compuestos tienen un efecto estrogénico.

Para algunas aplicaciones, preferiblemente los compuestos tienen una acción reversible.

Para algunas aplicaciones, preferiblemente los compuestos tienen una acción irreversible.

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de cáncer de mama.

- 10 También se describen productos intermedios novedosos que son útiles para preparar los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, precursores de alcohol para los compuestos. A modo de ejemplo adicional, se describen precursores bis-prottegidos para los compuestos. En el presente documento se presentan ejemplos de cada uno de estos precursores. También se describe un procedimiento que comprende cada uno, o ambos, de estos precursores para la síntesis de los compuestos de la presente invención.

- 15 Esteroide sulfatasa

La esteroide sulfatasa (que algunas veces se denomina esteroide sulfatasa o esterilo sulfatasa o "STS" para abreviar) hidroliza varios esteroides sulfatados, tales como sulfato de estrona, sulfato de deshidroepiandrosterona y sulfato de colesterol. A STS se le ha asignado el número enzimático EC 3.1.6.2.

- 20 STS se ha clonado y expresado. Véase por ejemplo Stein *et al* (J. Biol. Chem. 264:13865-13872 (1989)) y Yen *et al* (Cell 49:443-454(1987)).

STS es una enzima que se ha implicado en varios estados patológicos.

- 25 A modo de ejemplo, investigadores han encontrado que una deficiencia total de STS produce ictiosis. Según algunos investigadores, la deficiencia de STS es bastante prevalente en Japón. Los mismos investigadores (Sakura *et al*, J Inherit Metab Dis 1997 Nov; 20 (6):807-10) también han notificado que enfermedades alérgicas (tales como asma bronquial, rinitis alérgica o dermatitis atópica) pueden estar asociadas con una deficiencia de esteroide sulfatasa.

Además de estados patológicos que se provocan por una ausencia total de actividad STS, un nivel aumentado de actividad STS también puede provocar estados patológicos. A modo de ejemplo, y tal como se indicó anteriormente, hay grandes evidencias para respaldar un papel de STS en la metástasis y el crecimiento de cáncer de mama.

- 30 También se ha implicado STS en otros estados patológicos. A modo de ejemplo, Le Roy *et al* (Behav Genet 1999 Mar; 29(2):131-6) han determinado que puede haber una correlación genética entre la concentración de esteroide sulfatasa y el inicio de un comportamiento de ataque en ratones. Los autores concluyen que la sulfatación de esteroides puede ser el principal impulsor de una compleja red, incluyendo genes que se muestra que están implicados en la agresión mediante mutagénesis.

- 35 Inhibición de STS

Se cree que algunos estados patológicos asociados con actividad STS se deben a la conversión de estrona sulfatada no activa en una estrona activa no sulfatada. En estados patológicos asociados con actividad STS, sería deseable inhibir la actividad STS.

- 40 En el presente documento, el término "inhibir" incluye reducir y/o eliminar y/o enmascarar y/o prevenir la acción de STS perjudicial.

Inhibidor de STS

Según la presente invención, el compuesto de la presente invención puede actuar como inhibidor de STS.

- 45 En el presente documento, el término "inhibidor", tal como se usa en el presente documento con respecto al compuesto de la presente invención, significa un compuesto que puede inhibir la actividad STS (tal como reducir y/o eliminar y/o enmascarar y/o prevenir la acción de STS perjudicial). El inhibidor de STS puede actuar como antagonista.

La capacidad de compuestos para inhibir la actividad estrona sulfatasa puede evaluarse usando o bien células de coriocarcinoma JEG3 intactas o bien microsomas placentarios. Además, puede usarse un modelo animal. En las siguientes

secciones se presentan detalles sobre protocolos de ensayo adecuados. Debe indicarse que pueden usarse otros ensayos para determinar la actividad STS y por tanto la inhibición de STS. Por ejemplo, también puede hacerse referencia a las enseñanzas del documento WO-A-99/50453.

5 En un aspecto, para algunas aplicaciones, el compuesto se caracteriza adicionalmente por la característica de que si el grupo sulfamato se sustituyera por un grupo sulfato para formar un derivado sulfato, entonces el derivado sulfato podría hidrolizarse por una enzima que tenga actividad esteroide sulfatasa (E.C. 3.1.6.2) (es decir cuando se incubaba con esteroide sulfatasa EC 3.1.6.2 a pH 7,4 y 37°C).

10 En una realización preferida, si el grupo sulfamato del compuesto se sustituyera por un grupo sulfato para formar un compuesto sulfato, entonces ese compuesto sulfato podría hidrolizarse por una enzima que tenga actividad esteroide sulfatasa (E.C. 3.1.6.2) y proporcionaría un valor de Km inferior a 200 mmolar, preferiblemente inferior a 150 mmolar, preferiblemente inferior a 100 mmolar, preferiblemente inferior a 75 mmolar, preferiblemente inferior a 50 mmolar, cuando se incubaba con esteroide sulfatasa EC 3.1.6.2 a pH 7,4 y 37°C.

En una realización preferida, el compuesto de la presente invención no puede hidrolizarse por una enzima que tiene actividad esteroide sulfatasa (E.C. 3.1.6.2).

15 Para algunas aplicaciones, preferiblemente el compuesto de la presente invención tiene una selectividad de al menos aproximadamente 100 veces para una diana deseada (por ejemplo STS y/o aromataza), preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 150 veces para la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 200 veces para la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 250 veces para la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 300 veces para la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 350 veces para la diana deseada.

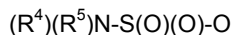
20 Debe observarse que el compuesto de la presente invención puede tener otras propiedades beneficiosas además de, o como alternativa a, su capacidad para inhibir la actividad STS y/o aromataza.

#### Grupo sulfamato

25 El término "sulfamato", tal como se usa en el presente documento, incluye un éster de ácido sulfámico, o un éster de un derivado sustituido en N de ácido sulfámico, o una sal de los mismos.

Si  $R^3$  es un grupo sulfamato, entonces al compuesto de la presente invención se le denomina compuesto sulfamato.

Normalmente, el grupo sulfamato tiene la fórmula:



30 en la que preferiblemente  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, acilo y arilo, o combinaciones de los mismos, o juntos representan alqueno, en los que el o cada alquilo o cicloalquilo o alqueno contienen opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos.

35 Cuando están sustituidos, los compuestos sustituidos en N de esta invención pueden contener uno o dos sustituyentes N-alquilo, N-alqueno, N-cicloalquilo o N-arilo, que contienen preferiblemente o que contienen cada uno un máximo de 10 átomos de carbono. Cuando  $R^4$  y/o  $R^5$  es alquilo, los valores preferidos son aquellos en los que  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan cada uno independientemente de grupos alquilo inferior que contienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono, es decir metilo, etilo, propilo etc.  $R^4$  y  $R^5$  pueden ser ambos metilo. Cuando  $R^4$  y/o  $R^5$  es arilo, valores típicos son fenilo y toliolo ( $PhCH_3$ ; o). Cuando  $R^4$  y  $R^5$  representan cicloalquilo, valores típicos son ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc. Cuando están unidos entre sí,  $R^4$  y  $R^5$  representan normalmente un grupo alqueno que proporciona una cadena de 4 a 6 átomos de carbono, opcionalmente interrumpida por uno o más heteroátomos o grupos, por ejemplo para proporcionar un heterociclo de 5 miembros, por ejemplo morfolino, pirrolidino o piperidino.

45 Dentro de los valores alquilo, cicloalquilo, alqueno, acilo y arilo, se incluyen grupos sustituidos que contienen como sustituyentes en los mismos uno o más grupos que no interfieren con la actividad inhibidora de sulfatasa del compuesto en cuestión. Los sustituyentes que no interfieren a modo de ejemplo incluyen hidroxilo, amino, halógeno, alcoxilo, alquilo y arilo.

En algunas realizaciones, el grupo sulfamato puede formar una estructura de anillo condensándose (o asociándose) con uno o más átomos en o sobre el grupo X.

En algunas realizaciones, puede haber más de un grupo sulfamato. A modo de ejemplo, puede haber dos sulfamatos (es decir compuestos bis-sulfamato).

50 En algunas realizaciones preferidas, al menos uno de  $R^4$  y  $R^5$  es H.

En algunas realizaciones adicionales preferidas, cada uno de  $R^4$  y  $R^5$  es H.

Otros sustituyentes

El compuesto de la presente invención puede tener sustituyentes distintos de los de fórmula III o IV. A modo de ejemplo, estos otros sustituyentes pueden ser uno o más de: uno o más grupo(s) sulfamato, uno o más grupo(s) fosfonato, uno o más grupo(s) tiofosfonato, uno o más grupo(s) sulfonato, uno o más grupo(s) sulfonamida, uno o más grupos halógeno, uno o más grupos O, uno o más grupos hidroxilo, uno o más grupos amino, uno o más grupo(s) que contiene(n) azufre, uno o más grupo(s) hidrocarbilo (tales como un grupo oxihidrocarbilo).

Ensayo para determinar la actividad STS usando células cancerosas (protocolo 1)

## Inhibición de la actividad esteroide sulfatasa en células JEG3

La actividad esteroide sulfatasa se mide *in vitro* usando células de coriocarcinoma JEG3 intactas. Esta línea celular puede usarse para estudiar el control del crecimiento de células de cáncer de mama humanas. Presenta actividad esteroide sulfatasa significativa (Boivin *et al.*, J. Med. Chem., 2000, 43: 4465 - 4478) y está disponible de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC).

Se mantienen células en medio esencial mínimo (MEM) (Flow Laboratories, Irvine, Escocia) que contiene HEPES 20 mM, el 5% de suero bovino fetal, glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales y el 0,075% de bicarbonato de sodio. Se siembran hasta 30 repeticiones de matraces de cultivo tisular de 25 cm<sup>2</sup> con aproximadamente 1 x 10<sup>5</sup> células/matraz usando el medio anterior. Se hacen crecer las células hasta una confluencia del 80% y se cambia el medio cada tres días.

Se lavan monocapas intactas de células JEG3 en matraces de cultivo tisular de 25 cm<sup>2</sup> por triplicado con solución salina equilibrada de Earle (EBSS de ICN Flow, High Wycombe, R.U.) y se incuban durante 3-4 horas a 37°C con 5 pmol (7 x 10<sup>5</sup> dpm) de [6,7-<sup>3</sup>H]estróna-3-sulfato (actividad específica de 60 Ci/mmol de New England Nuclear, Boston, Mass., EE.UU.) en MEM libre de suero (2,5 ml) junto con estróna-3-sulfamato (11 concentraciones: 0; 1 fM; 0,01 pM; 0,1 pM; 1 pM; 0,01 nM; 0,1 nM; 1 nM; 0,01 mM; 0,1 mM; 1 mM). Tras la incubación se enfría cada matraz y se pipetea el medio (1 ml) a tubos separados que contienen [<sup>14</sup>C]estróna (7 x 10<sup>3</sup> dpm) (actividad específica de 97 Ci/mmol de Amersham International Radiochemical Centre, Amersham, R.U.). Se agita la mezcla exhaustivamente durante 30 segundos con tolueno (5 ml). Experimentos han mostrado que se elimina >90% de [<sup>14</sup>C]estróna y <0,1% de [<sup>3</sup>H]estróna-3-sulfato de la fase acuosa mediante este tratamiento. Se retira una porción (2 ml) de la fase orgánica, se evapora y se determina el contenido en <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C del residuo mediante espectrometría por centelleo. Se calculó la masa de estróna-3-sulfato hidrolizado a partir de las cuentas de <sup>3</sup>H obtenidas (corregido para los volúmenes del medio y la fase orgánica usados, y para la recuperación de [<sup>14</sup>C]estróna añadida) y la actividad específica del sustrato. Cada lote de experimentos incluye incubaciones de microsomas preparados a partir de una placenta humana positiva para sulfatasa (control positivo) y matraces sin células (para evaluar la hidrólisis aparente no enzimática del sustrato). Se determina el número de núcleos de células por matraz usando un contador Coulter tras tratar las monocapas celulares con Zaponin. Se usa un matraz en cada lote para evaluar la viabilidad y el estado de la membrana celular usando el método de exclusión con azul tripano (Phillips, H.J. (1973) en: Tissue culture and applications, [ed: Kruse, D.F. & Patterson, M.K.]; págs. 406-408; Academic Press, Nueva York).

Se expresan los resultados para la actividad esteroide sulfatasa como la media  $\pm$  1 D.E. del producto total (estróna + estradiol) formado durante el periodo de incubación (3-4 horas) calculado para 10<sup>6</sup> células y, para valores que muestran significación estadística, como porcentaje de reducción (inhibición) con respecto a incubaciones que no contienen estróna-3-sulfamato. Se usó la prueba de la t de Student para datos independientes para someter a prueba la significación estadística de los resultados.

Ensayo para determinar la actividad STS usando microsomas placentarios (protocolo 2)

## Inhibición de la actividad esteroide sulfatasa en microsomas placentarios

Se desmenuzan exhaustivamente placentas humanas positivas para sulfatasa procedentes de embarazos a término normales con tijeras y se lavan una vez con tampón fosfato frío (pH 7,4, 50 mM), después se resuspenden en tampón fosfato frío (5 ml/g de tejido). La homogeneización se logra con un homogeneizador Ultra-Turrax, usando tres ráfagas de 10 segundos separadas por periodos de enfriamiento en hielo de 2 minutos. Se retiran los núcleos y residuos celulares mediante centrifugación (4°C) a 2000 g durante 30 minutos y se almacenan porciones (2 ml) del sobrenadante a 20°C. Se determina la concentración en proteínas del sobrenadante mediante el método de Bradford (Anal. Biochem., 72, 248-254 (1976)).

Se llevan a cabo incubaciones (1 ml) usando una concentración de proteínas de 100 mg/ml, concentración de sustrato de [6,7-<sup>3</sup>H]estróna-3-sulfato 20 mM (actividad específica de 60 Ci/mmol de New England Nuclear, Boston, Mass., EE.UU.) y un tiempo de incubación de 20 minutos a 37°C. Si es necesario, se emplean ocho concentraciones de compuestos: 0 (es decir control); 0,05 mM; 0,1 mM; 0,2 mM; 0,4 mM; 0,8 mM; 1,0 mM. Tras la incubación, se enfría cada muestra y se pipetea el medio (1 ml) a tubos separados que contienen [<sup>14</sup>C]estróna (7 x 10<sup>3</sup> dpm) (actividad específica de 97 Ci/mmol de Amersham International Radiochemical Centre, Amersham, R.U.). Se agita la mezcla exhaus-

5 tivamente durante 30 segundos con tolueno (5 ml). Experimentos han mostrado que se elimina >90% de [<sup>14</sup>C]estrona y <0,1% de [<sup>3</sup>H]estrona-3-sulfato de la fase acuosa mediante este tratamiento. Se retiró una porción (2 ml) de la fase orgánica, se evaporó y se determinó el contenido en <sup>3</sup>H y <sup>14</sup>C del residuo mediante espectrometría por centelleo. Se determina la masa de estrona-3-sulfato hidrolizado a partir de las cuentas de <sup>3</sup>H obtenidas (corregido para los volúmenes del medio y la fase orgánica usados, y para la recuperación de [<sup>14</sup>C]estrona añadida) y la actividad específica del sustrato.

Modelo de ensayo animal para determinar la actividad STS (protocolo 3)

Inhibición de la actividad estrona sulfatasa *in vivo*

10 Los compuestos de la presente invención pueden estudiarse usando un modelo animal, en particular en ratas sometidas a ovariectomía. En este modelo, los compuestos que son estrogénicos estimulan el crecimiento uterino.

15 Se administra el compuesto (0,1 mg/Kg/día durante cinco días) por vía oral a ratas, recibiendo otro grupo de animales sólo vehículo (propilenglicol). Al final del estudio se obtuvieron muestras de tejido hepático y se sometió a ensayo la actividad estrona sulfatasa usando sulfato de <sup>3</sup>H-estrona como sustrato tal como se describió anteriormente (véase el documento PCT/GB95/02638).

Modelo de ensayo animal para determinar la actividad estrogénica (protocolo 4)

Los compuestos de la presente invención pueden estudiarse usando un modelo animal, en particular en ratas sometidas a ovariectomía. En este modelo, los compuestos que son estrogénicos estimulan el crecimiento uterino.

20 Se administra el compuesto (0,1 mg/Kg/día durante cinco días) por vía oral a ratas, recibiendo otro grupo de animales sólo vehículo (propilenglicol). Al final del estudio se obtuvieron úteros y se pesaron, expresándose los resultados como peso uterino/peso corporal completo x 100.

Los compuestos que no tienen un efecto significativo sobre el crecimiento uterino no son estrogénicos.

Ensayos biotecnológicos para determinar la actividad STS (protocolo 5)

25 También puede evaluarse la capacidad de compuestos para inhibir la actividad estrona sulfatasa usando secuencias de aminoácidos o secuencias de nucleótidos que codifican para STS, o fragmentos activos, derivados, homólogos o variantes de la misma en, por ejemplo, selecciones de alto rendimiento.

30 Puede usarse una cualquiera o más dianas apropiadas (tales como una secuencia de aminoácidos y/o secuencia de nucleótidos) para identificar un agente que puede modular STS en cualquiera de una variedad de técnicas de selección de fármacos. La diana empleada en una prueba de este tipo puede estar libre en disolución, fija a un soporte sólido, portada sobre una superficie celular o ubicada intracelularmente. Puede medirse la eliminación de actividad diana o la formación de complejos de unión entre la diana y el agente que está sometiéndose a prueba.

35 El ensayo de la presente invención puede ser una selección, mediante la cual se someten a prueba varios agentes. En un aspecto, el método de ensayo de la presente invención es una selección de alto rendimiento.

40 Las técnicas para la selección de fármacos pueden basarse en el método descrito en Geysen, solicitud de patente europea 84/03564, publicada el 13 de septiembre de 1984. En resumen, se sintetizan grandes cantidades de diferentes compuestos de prueba peptídicos pequeños sobre un sustrato sólido, tal como pasadores de plástico o alguna otra superficie. Se hacen reaccionar los compuestos de prueba peptídicos con una diana adecuada o fragmento de la misma y se lavan. Entonces se detectan entidades unidas (tal como adaptando apropiadamente métodos bien conocidos en la técnica). También puede recubrirse directamente una diana purificada sobre placas para su uso en una técnica de selección de fármacos. Alternativamente, pueden usarse anticuerpos no neutralizantes para capturar el péptido e inmovilizarlo sobre un soporte sólido.

45 Esta invención también contempla el uso de ensayos de selección de fármacos competitivos en los que anticuerpos neutralizantes que pueden unirse a una diana compiten específicamente con un compuesto de prueba para unirse a una diana.

Otra técnica para seleccionar proporciona la selección de alto rendimiento (HTS) de agentes que tienen afinidad de unión adecuada por la sustancia y se basa en el método descrito en detalle en el documento WO 84/03564.

50 Se espera que los métodos de ensayo de la presente invención serán adecuados para la selección tanto a pequeña como a gran escala de compuestos de prueba así como en ensayos cuantitativos.

En un aspecto preferido, la presente invención se refiere a un método de identificación de agentes que modulan selectivamente STS, compuestos que tienen la fórmula (I).

Ensayo para determinar la actividad aromatasa usando células JEG3 (protocolo 6)

- Se mide la actividad aromatasa en células de coriocarcinoma JEG3, obtenidas de la ATCC. Esta línea celular presenta actividad aromatasa significativa y se usa ampliamente para estudiar el control de la actividad aromatasa humana (Bhatnager *et al.*, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 2001, 76: 199 - 202). Se mantienen las células en medio esencial mínimo (MEM, Flow Laboratories, Irvine, Escocia) que contiene HEPES 20 mM, el 10% de suero bovino fetal, glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales y el 0,075% de bicarbonato de sodio. Se lavaron monocapas intactas de células JEG3 ( $2,5 \times 10^6$  células) en matraces de cultivo tisular de  $25 \text{ cm}^2$  por triplicado con solución salina equilibrada de Earle (EBSS, de ICN Flow, High Wycombe, R.U.) y se incubaron con  $[1\text{-}^3\text{H}]$ androstenediona (2-5 nM, 26 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA, EE.UU.) durante 30 min. con inhibidores a lo largo del intervalo de  $1,0 \text{ pm-}10 \text{ } \mu\text{M}$ . Durante la reacción de aromatasa, se libera  $^3\text{H}_2\text{O}$  que puede cuantificarse usando un espectrómetro de centelleo líquido (Beckman-Coulter, High Wycombe, Bucks. R.U.). Este método de liberación de  $^3\text{H}_2\text{O}$  se ha usado ampliamente para medir la actividad aromatasa (Newton *et al.*, J. Steroid Biochem. 1986,24: 1033 -1039). Se determina el número de núcleos de células por matraz usando un contador Coulter tras tratar las monocapas celulares con Zaponin.
- Se expresan los resultados para la actividad aromatasa como la media  $\pm$  1 D.E. del producto formado durante el periodo de incubación (30 min.) calculado para  $10^6$  células y, para valores que muestran significación estadística, como porcentaje de reducción (inhibición) con respecto a incubaciones que no contienen inhibidor de aromatasa. Se usó la prueba de la t de Student para datos independientes para someter a prueba la significación estadística de los resultados. Se calcularon valores de  $\text{CI}_{50}$  como la concentración de inhibidor requerida para obtener una inhibición del 50% de la actividad aromatasa.

Ensayos con animales para determinar la actividad aromatasa (protocolo 7)

## (i) Inhibición de síntesis de estrógenos inducida por PMSG

- Se sometió a prueba la capacidad de compuestos para inhibir la actividad aromatasa *in vivo* usando un ensayo de síntesis de estrógenos inducida por gonadotropina de suero de yegua preñada (PMSG). Para ello, a ratas hembra (250 g) se les inyectó PMSG (200 UI, s.c.). Tras 72 h se administró a las ratas vehículo (propilenglicol) o diversas dosis de compuestos de prueba por vía oral. A las 2 h tras la administración de la dosis se extrajeron muestras de sangre mediante punción cardiaca (con anestesia). Se midieron los niveles de estradiol en plasma en grupos control y grupos que recibieron fármacos. Se determinó la eficacia de la inhibición de aromatasa mediante medición de concentraciones de estradiol en plasma mediante radioinmunoensayo. Este método se ha usado ampliamente para determinar la eficacia de inhibidores de aromatasa *in vivo* (Wouters *et al.*, J. Steroid Biochem., 1989, 32: 781 -788).

## (ii) Inhibición de crecimiento uterino estimulado por androstenediona en ratas sometidas a ovariectomía

- Se sometieron ratas hembra (250 g) a ovariectomía y se usaron para determinar la eficacia de la inhibición de aromatasa sobre el crecimiento uterino estimulado por androstenediona. La administración de androstenediona (30 mg/kg/d) durante un periodo de 2 semanas da como resultado un aumento significativo en el crecimiento uterino en animales sometidos a ovariectomía. Este aumento en el crecimiento uterino se ve estimulado por estrógenos que se derivan de la androstenediona administrada como resultado de la acción de la enzima aromatasa. Mediante la administración conjunta de compuestos con androstenediona puede determinarse el grado de inhibición de aromatasa mediante mediciones de pesos uterinos en animales tratados y no tratados.

Terapia

- Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes terapéuticos (es decir en aplicaciones terapéuticas).

El término "terapia" incluye efectos curativos, efectos de alivio y efectos profilácticos.

La terapia puede ser con seres humanos o animales, preferiblemente animales hembra.

Composiciones farmacéuticas

- En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la presente invención y opcionalmente un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable (incluyendo combinaciones de los mismos).
- Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso con seres humanos o animales en medicina humana y veterinaria y normalmente comprenderán uno cualquiera o más de un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En la técnica farmacéutica se conocen bien portadores o diluyentes aceptables para uso terapéutico, y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección del portador, excipiente o diluyente farmacéutico puede seleccionarse con respecto a la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como el (

además del) portador, excipiente o diluyente, cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente solubilizante adecuado.

En la composición farmacéutica pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes aromatizantes. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. También pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión.

Puede haber diferentes requisitos de composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de administración. A modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formarse para administrarse usando una mini-bomba o por vía mucosa, por ejemplo, como pulverizador nasal o aerosol para inhalación o disolución comestible, o por vía parenteral en la que la composición se formula en una forma inyectable, para su administración, por ejemplo, por una vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación puede diseñarse para administrarse por ambas vías.

Cuando el agente debe administrarse por vía mucosa a través de la mucosa gastrointestinal, debe poder permanecer estable durante el tránsito a través del tracto gastrointestinal; por ejemplo, debe ser resistente a la degradación proteolítica, estable a pH ácido y resistente a efectos detergentes de la bilis.

Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante inhalación, en forma de un supositorio u óvulo vaginal, por vía tópica en forma de una loción, disolución, crema, pomada o polvos sueltos, mediante el uso de un parche cutáneo, por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos o bien solas o bien en mezcla con excipientes, o en forma de elixires, disoluciones o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes, o pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Para la administración parenteral, las composiciones pueden usarse mejor en forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o monosacáridos como para hacer que la disolución sea isotónica con la sangre. Para la administración bucal o sublingual las composiciones pueden administrarse en forma de comprimidos o pastillas para chupar que pueden formularse de una manera convencional.

#### 25 Producto farmacéutico de combinación

El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con uno o más de otros agentes activos, tales como uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos.

A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros inhibidores de STS y/u otros inhibidores tales como un inhibidor de aromataasa (tal como por ejemplo, 4-hidroxiandrostenediona (4-OHA)) y/o esteroides (tales como los neuroesteroides que se producen de manera natural, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y sulfato de pregnenolona (PS)) y/u otros compuestos orgánicos estructuralmente similares. Pueden encontrarse ejemplos de otros inhibidores de STS en las referencias anteriores. A modo de ejemplo, los inhibidores de STS para su uso en la presente invención incluyen EMATE, y cualquiera, o ambos, de los compuestos 2-etilo y 2-metoxi-17-desoxilo que son análogos al compuesto 5 presentado en el presente documento.

Además, o como alternativa, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un modificador de la respuesta biológica.

El término modificador de la respuesta biológica ("BRM") incluye citocinas, moduladores inmunitarios, factores de crecimiento, factores reguladores de la hematopoyesis, factores estimulantes de colonias, factores quimiotácticos, hemolíticos y trombolíticos, receptores de superficie celular, ligandos, moléculas de adhesión a leucocitos, anticuerpos monoclonales, vacunas preventivas y terapéuticas, hormonas, componentes de matriz extracelular, fibronectina, etc. Para algunas aplicaciones, preferiblemente, el modificador de la respuesta biológica es una citocina. Los ejemplos de citocinas incluyen: interleucinas (IL) (tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-19); factor de necrosis tumoral (TNF) (tal como TNF- $\alpha$ , interferón alfa, beta y gamma; TGF- $\beta$ ). Para algunas aplicaciones, preferiblemente la citocina es factor de necrosis tumoral (TNF). Para algunas aplicaciones, el TNF puede ser cualquier tipo de TNF (tal como TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ), incluyendo derivados o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, la citocina es TNF- $\alpha$ . Pueden encontrarse enseñanzas sobre TNF en la técnica (tal como en los documentos WO-A-98/08870 y WO-A-98/13348).

#### 45 Administración

Normalmente, un médico determinará la dosificación real que será la más adecuada para un sujeto individual y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las siguientes dosificaciones son a modo de ejemplo del caso promedio. Evidentemente, puede haber casos individuales en los que se justifiquen intervalos de dosificación superiores o inferiores.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante inyección directa. La composición puede formularse para administración parenteral, mucosa, intramuscular, intravenosa, subcutánea, intraocular o transdérmica. Dependiendo de la necesidad, el agente puede administrarse a una dosis de desde 0,01 hasta 30 mg/kg de peso corporal, tal como desde 0,1 hasta 10 mg/kg, más preferiblemente desde 0,1 hasta 1 mg/kg de peso corporal.



A modo de ejemplo adicional, los agentes de la presente invención pueden administrarse según un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día. El nivel de dosis específico y la frecuencia de dosificación para cualquier paciente particular puede variarse y dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de acción de ese compuesto, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, modo y hora de administración, tasa de excreción, combinación farmacológica, la gravedad del estado particular y el huésped que se somete a terapia.

Aparte de los modos de administración típicos (indicados anteriormente) el término "administrado" también incluye la administración mediante técnicas tales como transfección mediada por lípidos, liposomas, inmunoliposomas, lipofectina, anfillos faciales catiónicos (CFA) y combinaciones de los mismos. Las vías para tales mecanismos de administración incluyen, pero no se limitan a, vías mucosa, nasal, oral, parenteral, gastrointestinal, tópica o sublingual.

El término "administrado" incluye, pero no se limita a, administración mediante una vía mucosa, por ejemplo, como pulverización nasal o aerosol para inhalación o como disolución comestible; una vía parenteral en la que la administración se realiza mediante una forma inyectable, tal como, por ejemplo, una vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Por tanto, para la administración farmacéutica, los inhibidores de STS de la presente invención pueden formularse de cualquier manera adecuada usando técnicas de formulación farmacéutica convencionales y portadores, adyuvantes, excipientes, diluyentes farmacéuticos, etc. y habitualmente para administración parenteral. Las tasas de dosis eficaces aproximadas pueden estar en el intervalo de desde 1 hasta 1000 mg/día, tal como desde 10 hasta 900 mg/día o incluso desde 100 hasta 800 mg/día dependiendo de las actividades individuales de los compuestos en cuestión y para un paciente de peso corporal promedio (70 Kg). Tasas de dosificación más habituales para los compuestos preferidos y más activos estarán en el intervalo de 200 a 800 mg/día, más preferiblemente de 200 a 500 mg/día, lo más preferiblemente desde 200 hasta 250 mg/día. Pueden administrarse en regímenes de dosis individual, regímenes de dosis dividida y/o en regímenes de dosis múltiples que duran varios días. Para la administración oral pueden formularse en comprimidos, cápsulas, disolución o suspensión que contienen desde 100 hasta 500 mg de compuesto por dosis unitaria. Alternativa y preferiblemente, los compuestos se formularán para su administración parenteral en un portador adecuado administrable por vía parenteral y proporcionando tasas de dosificación diarias individuales en el intervalo de 200 a 800 mg, preferiblemente de 200 a 500, más preferiblemente de 200 a 250 mg. Sin embargo, tales dosis diarias eficaces variarán dependiendo de la actividad inherente del principio activo y del peso corporal del paciente, estando tales variaciones dentro de la experiencia y el criterio del médico.

#### Ciclo celular

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el método de tratamiento de un trastorno del ciclo celular.

Tal como se comenta en "Molecular Cell Biology" 3ª Ed. Lodish *et al.* páginas 177-181, diferentes células eucariotas pueden crecer y dividirse a tasas bastante diferentes. Por ejemplo, las células de levadura pueden dividirse cada 120 min., y las rápidas divisiones de huevos fecundados en las células embrionarias de erizos de mar e insectos sólo tardan 1530 min. porque se subdivide una gran célula preexistente. Sin embargo, la mayoría de las células de plantas y animales en crecimiento tardan 10-20 horas en duplicar su número, y algunas se duplican a una tasa muy inferior. Muchas células en adultos, tales como células nerviosas y células de músculos estriados, no se dividen en absoluto; otras, como los fibroblastos que ayudan a la cicatrización de heridas, crecen según sea necesario pero de lo contrario son quiescentes.

Sin embargo, todas las células eucariotas que se dividen deben estar listas para donar material genético igual a dos células hijas. La síntesis de ADN en eucariotas no se produce a lo largo de todo el ciclo de división celular sino que se limita a una parte del mismo antes de la división celular.

La relación entre la síntesis de ADN eucariota y la división celular se ha analizado exhaustivamente en cultivos de células de mamíferos que podían todas crecer y dividirse. Al contrario que las bacterias, se encontró que las células eucariotas sólo dedican una parte de su tiempo a la síntesis de ADN, y se completa horas antes de la división celular (mitosis). Por tanto se produce un intervalo de tiempo tras la síntesis de ADN y antes de la división celular; se encontró que se producía otro intervalo tras la división y antes del siguiente ciclo de síntesis de ADN. Este análisis condujo a la conclusión de que el ciclo de células eucariotas consiste en una fase M (mitótica), una fase G<sub>1</sub> (el primer intervalo), la fase S (síntesis de ADN), una fase G<sub>2</sub> (el segundo intervalo) y de vuelta a M. Las fases entre mitosis (G<sub>1</sub>, S y G<sub>2</sub>) se conocen colectivamente como interfase.

Muchas células que no se dividen en tejidos (por ejemplo, todos los fibroblastos quiescentes) suspenden el ciclo tras la mitosis y justo antes de la síntesis de ADN; se dice que tales células "en reposo" han salido del ciclo celular y están en el estadio G<sub>0</sub>.

Es posible identificar células cuando están en uno de los tres estadios de interfase del ciclo celular, usando un clasificador celular activado por fluorescencia (FACS) para medir su contenido en ADN relativo: una célula que está en G<sub>1</sub> (antes de la síntesis de ADN) tiene una cantidad definida x de ADN; durante S (replicación de ADN), tiene entre x y 2x; y cuando está en G<sub>2</sub> (o M), tiene 2x de ADN.

Los estadios de mitosis y citocinesis en una célula animal son los siguientes

- (a) Interfase. El estadio  $G_2$  de interfase precede inmediatamente al comienzo de la mitosis. Se ha replicado ADN cromosómico y se ha unido a proteína durante la fase S, pero aún no se observan cromosomas como estructuras diferenciadas. El nucléolo es la única estructura nuclear que puede observarse con microscopio óptico. En una célula diploide antes de la replicación de ADN hay dos cromosomas morfológicos de cada tipo, y se dice que la célula es  $2n$ . En  $G_2$ , tras la replicación de ADN, la célula es  $4n$ . Hay cuatro copias de cada ADN cromosómico. Dado que los cromosomas hermanos aún no se han separado unos de otros, se denominan cromátidas hermanas:
- b) Profase temprana. Los centriolos, cada uno con un centriolo hijo recién formado, comienzan a moverse hacia polos opuestos de la célula; los cromosomas pueden observarse como hebras largas. La membrana nuclear comienza a disgregarse para dar vesículas pequeñas.
- (c) Profase media y tardía. Se completa la condensación de los cromosomas; cada estructura de cromosoma visible está compuesta por dos cromátidas mantenidas juntas en sus centrómeros. Cada cromátida contiene una de las dos moléculas de ADN hijas recién replicadas. El huso microtubular comienza a radiar desde las regiones justo adyacentes a los centriolos, que están acercándose a sus polos. Algunas fibras del huso alcanzan desde un polo hasta el otro; la mayoría van a las cromátidas y se fijan en cinetocoros.
- (d) Metafase. Los cromosomas se mueven hacia el ecuador de la célula, donde se alinean en el plano ecuatorial. Las cromátidas hermanas aún no se han separado.
- (e) Anafase. Las dos cromátidas hermanas se separan para dar cromosomas independientes. Cada uno contiene un centrómero que está unido mediante una fibra de huso a un polo, hacia el que se mueve. Por tanto, se dona una copia de cada cromosoma a cada célula hija. Simultáneamente, la célula se alarga, al igual que los husos de polo a polo. Comienza la citocinesis a medida que comienza a formarse el surco de segmentación.
- (f) Telofase. Se forman nuevas membranas alrededor de los núcleos hijos; los cromosomas se desenrollan y se vuelven menos diferenciados, los nucléolos se vuelven visibles de nuevo y la membrana nuclear se forma alrededor de cada núcleo hijo. La citocinesis es casi completa y el huso desaparece a medida que los microtúbulos y otras fibras se despolimerizan. A lo largo de toda la mitosis el centriolo "hijo" en cada polo crece hasta su longitud completa. En la telofase se completa la duplicación de cada uno de los centriolos originales y se generarán nuevos centriolos hijos durante la siguiente interfase.
- (g) Interfase. Tras completarse la citocinesis, la célula entra en la fase  $G_1$  del ciclo celular y avanza de nuevo por el ciclo.
- Se apreciará que el ciclo celular es un proceso celular extremadamente importante. Las desviaciones del ciclo celular normal pueden dar como resultado varios trastornos médicos. Un ciclo celular aumentado y/o no restringido puede dar como resultado cáncer. Un ciclo celular reducido puede dar como resultado estados degenerativos. El uso del compuesto de la presente invención puede proporcionar un medio para tratar tales trastornos y estados.
- Por tanto, el compuesto de la presente invención puede ser adecuado para su uso en el tratamiento de trastornos del ciclo celular tales como cánceres, incluyendo cánceres dependientes de hormonas e independientes de hormonas.
- Además, el compuesto de la presente invención puede ser adecuado para el tratamiento de cánceres tales como cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer endometrial, sarcomas, melanomas, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, etc. y otros tumores sólidos.
- Para algunas aplicaciones, se inhibe y/o se previene y/o se detiene el ciclo celular, preferiblemente en las que se previene y/o se detiene el ciclo celular. En un aspecto, puede inhibirse y/o prevenirse y/o detenerse el ciclo celular en la fase  $G_2/M$ . En un aspecto, puede prevenirse y/o inhibirse y/o detenerse irreversiblemente el ciclo celular, preferiblemente en el que se previene y/o se detiene irreversiblemente el ciclo celular.
- Mediante el término "prevenir y/o inhibir y/o detener irreversiblemente" quiere decirse que tras la aplicación de un compuesto de la presente invención, al retirar el compuesto todavía pueden observarse los efectos del compuesto, concretamente la prevención y/o inhibición y/o detención del ciclo celular. Más particularmente, mediante el término "prevenir y/o inhibir y/o detener irreversiblemente" quiere decirse que cuando se someten a ensayo según el protocolo de ensayo del ciclo celular presentado en el presente documento, las células tratadas con un compuesto de interés muestran menos crecimiento tras la fase 2 del protocolo I que las células control. A continuación se presentan detalles sobre este protocolo.
- Por tanto, la presente invención proporciona compuestos que: provocan inhibición del crecimiento de células de cáncer de mama positivas para receptor de estrógenos (RE+) y negativas para RE (RE-) *in vitro* previniendo y/o inhibiendo y/o deteniendo el ciclo celular; y/o provocan la regresión de tumores de mama inducidos por nitroso-metil-urea (NMU) en animales intactos (es decir no sometidos a ovariectomía), y/o previenen y/o inhiben y/o detienen el ciclo celular en células cancerosas; y/o actúan *in vivo* previniendo y/o inhibiendo y/o deteniendo el ciclo celular y/o actúan como agonistas del ciclo celular.

Ensayo del ciclo celular (protocolo 7)

## Procedimiento

## Fase 1

- 5 Se siembran células de cáncer de mama MCF-7 en placas de cultivo de múltiples pocillos a una densidad de  $10^5$  células/pocillo. Se deja que las células se fijen y crezcan hasta una confluencia de aproximadamente el 30% cuando se tratan de la siguiente manera:

Control – sin tratamiento

Compuesto de interés (COI) 20  $\mu$ M

- 10 Se hacen crecer las células durante 6 días en medio de crecimiento que contiene el COI con cambios de medio/COI cada 3 días. Al final de este periodo se cuentan los números de células usando un contador celular Coulter.

## Fase 2

- 15 Tras el tratamiento de las células durante un periodo de 6 días con el COI, vuelven a sembrarse las células a una densidad de  $10^4$  células/pocillo. No se añaden tratamientos adicionales. Se deja que las células sigan creciendo durante 6 días adicionales en presencia de medio de crecimiento. Al final de este periodo vuelven a contarse los números de células.

Cáncer

Tal como se indica, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de un trastorno del ciclo celular. Un trastorno del ciclo celular particular es el cáncer.

- 20 El cáncer sigue siendo la principal causa de mortalidad en la mayoría de los países occidentales. Las terapias para el cáncer desarrolladas hasta ahora han incluido bloquear la acción o síntesis de hormonas para inhibir el crecimiento de tumores dependientes de hormonas. Sin embargo, actualmente está empleándose quimioterapia más agresiva para el tratamiento de tumores independientes de hormonas.

- 25 Por tanto, el desarrollo de un producto farmacéutico para el tratamiento anticancerígeno de tumores dependientes de hormonas y/o independientes de hormonas, pero que carezca de algunos o todos los efectos secundarios asociados con la quimioterapia, representaría un avance terapéutico principal.

- 30 Se sabe que los estrógenos experimentan varias reacciones de hidroxilación y conjugación tras su síntesis. Hasta hace poco se pensaba que tales reacciones eran parte de un proceso metabólico que en última instancia hacía que los estrógenos fueran solubles en agua y potenciaba su eliminación del organismo. Ahora resulta evidente que algunos metabolitos de hidroxilo (por ejemplo 2-hidroxilo y 16alfa-hidroxilo) y conjugados (por ejemplo sulfato de estrona, E1S) son importantes para determinar algunas de las complejas acciones que tienen los estrógenos en el organismo.

- 35 Investigadores han investigado la formación de estrógenos 2- y 16-hidroxilados en relación con estados que alteran el riesgo de cáncer de mama. Ahora hay evidencias de que factores que aumentan la actividad 2-hidroxilasa están asociados con un riesgo de cáncer reducido, mientras que los que aumentan la 16alfa-hidroxilación pueden potenciar el riesgo de cáncer de mama. Se ha estimulado un interés adicional en el papel biológico de metabolitos de estrógenos por la cantidad creciente de evidencias de que 2-metoxioestradiol es un metabolito endógeno con propiedades anti-mitóticas. 2-MeOE2 se forma a partir de 2-hidroxi-estradiol (2-OHE2) mediante catecol estrógeno metil transferasa, una enzima que está ampliamente distribuida por todo el organismo.

- 40 Investigadores han mostrado que *in vivo* 2-MeOE2 inhibe el crecimiento de tumores que surgen de la inyección subcutánea de células negativas para receptor de estrógenos (RE-) de cáncer de mama MDA-MB-435, de melanoma B16 o de sarcoma Meth A. También inhibe la proliferación y migración de célula endoteliales, y la angiogénesis *in vitro*. Se sugirió que la capacidad de 2-MeOE2 para inhibir el crecimiento tumoral *in vivo* puede deberse a su capacidad para inhibir la angiogénesis inducida por tumores en vez de a la inhibición directa de la proliferación de células tumorales.

- 45 Todavía está esclareciéndose el mecanismo mediante el cual 2-MeOE2 ejerce sus potentes efectos anti-mitogénicos y anti-angiogénicos. Hay evidencias de que a altas concentraciones puede inhibir la polimerización de microtúbulos y actuar como inhibidor débil de la unión de colchicina a tubulina. Sin embargo, recientemente, a concentraciones que bloquean la mitosis, no se encontró que filamentos de tubulina en células estuvieran despolimerizados sino que tenían una morfología idéntica a la observada tras tratamiento con taxol. Por tanto, es posible que, al igual que taxol, un fármaco que se usa para terapia de cáncer de mama y de mama y ovarios, 2-MeOE2 actúe estabilizando la dinámica de microtúbulos.

- 50 Aunque la identificación de 2-MeOE2 como nueva terapia para el cáncer representa un avance importante, la biodisponibilidad de estrógenos administrados por vía oral es escasa. Además, pueden experimentar metabolismo extenso durante su primer paso a través del hígado. Como parte de un programa de investigación para desarrollar un inhibidor de

5 esteroide sulfatasa para la terapia del cáncer de mama, se identificó estrona-3-O-sulfamato (EMATE) como potente inhibidor dirigido al sitio activo. De manera inesperada, EMATE demostró presentar potentes propiedades estrogénicas siendo su actividad uterotrófica oral en ratas 100 veces superior a la de estradiol. Se piensa que su estrogénicidad potenciada resulta de su absorción por glóbulos rojos (rbc) lo que lo protege frente a la inactivación durante su paso a través del hígado y que actúa como depósito para su liberación lenta durante un periodo de tiempo prolongado. Se sintetizaron y se sometieron a prueba varios análogos modificados de anillo A, incluyendo 2-metoxiestrona-3-O-sulfamato. Aunque este compuesto era equipotente con respecto a EMATE como inhibidor de esteroide sulfatasa, carecía de estrogénicidad.

10 Se cree que el compuesto de la presente invención proporciona un medio para el tratamiento de cánceres y, especialmente; del cáncer de mama.

Además, o como alternativa, el compuesto de la presente invención puede ser útil en el bloqueo del crecimiento de cánceres incluyendo leucemias y tumores sólidos tales como tumores de mama, endometrio, próstata, ovarios y páncreas.

#### Terapia referente a estrógenos

15 Se cree que algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el control de los niveles de estrógenos en el organismo (en particular en hembras). Por tanto, algunos de los compuestos pueden ser útiles para proporcionar un medio de control de la natalidad (tal como una píldora, disolución, pastilla para chupar o comprimido anticonceptivo oral). Alternativamente, el compuesto puede estar en forma de un implante o como un parche.

20 Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de estados hormonales asociados con estrógenos.

Además, o como alternativa, el compuesto de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de estados hormonales además de los asociados con estrógenos. Por tanto, el compuesto de la presente invención también puede poder afectar a la actividad hormonal y también puede poder afectar a una respuesta inmunitaria.

#### Enfermedades neurodegenerativas

Se cree que algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y estados similares.

30 A modo de ejemplo, se cree que los inhibidores de STS pueden ser útiles en la potenciación de la función de memoria de pacientes que padecen enfermedades tales como amnesia, lesiones cerebrales, enfermedad de Alzheimer, demencia epiléptica, demencia presenil, demencia postraumática, demencia senil, demencia vascular y demencia tras accidente cerebrovascular o individuos que buscan de otro modo potenciar la memoria.

#### TH1

Se cree que algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en implicaciones de TH1.

35 A modo de ejemplo, se cree que la presencia de inhibidores de STS dentro del macrófago u otras células presentadoras de antígenos puede conducir a una capacidad disminuida de células T sensibilizadas para originar una respuesta de TH1 (IL-2 alta, IL-4 baja de IFN $\gamma$ ). Por tanto predominaría la influencia reguladora normal de otros esteroides tales como glucocorticoides.

#### Estados inflamatorios

40 Se cree que algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de estados inflamatorios (tales como estados asociados con uno cualquiera o más de: autoinmunidad, incluyendo por ejemplo, artritis reumatoide, diabetes tipo I y II, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, trastornos de la piel por ejemplo psoriasis y dermatitis por contacto; enfermedad de injerto contra huésped; eczema; asma y rechazo de órgano tras trasplante).

A modo de ejemplo, se cree que los inhibidores de STS pueden prevenir el efecto fisiológico normal de DHEA o esteroides relacionados sobre respuestas inmunitarias y/o inflamatorias.

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en la fabricación de un medicamento para revelar un efecto de tipo glucocorticoide endógeno.

#### Otras terapias

También debe entenderse que el compuesto/la composición de la presente invención puede tener otras implicaciones médicas importantes.

5 Por ejemplo, el compuesto o la composición de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de los trastornos indicados en el documento WO-A-99/52890; a saber:

Además, o como alternativa, el compuesto o la composición de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de los trastornos indicados en el documento WO-A-98/05635. Para facilitar la referencia, ahora se proporciona parte de esa lista: cáncer, inflamación o enfermedad inflamatoria, trastornos dermatológicos, fiebre, efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuesta de fase aguda, caquexia, anorexia, infección aguda, infección por VIH, estados de choque, reacciones de injerto contra huésped, enfermedad autoinmunitaria, lesión por reperfusión, meningitis, migraña y anti-trombosis dependiente de aspirina; crecimiento, invasión y diseminación tumoral, angiogénesis, metástasis, enfermedad maligna, ascitis y efusión pleural maligna; isquemia cerebral, cardiopatía isquémica, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma, esclerosis múltiple, neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, vasculitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; periodontitis, gingivitis; psoriasis, dermatitis atópica, úlceras crónicas, epidermolísis ampollosa; úlceras corneales, retinopatía y cicatrización de heridas quirúrgicas; rinitis, conjuntivitis alérgica, eczema, anafilaxia; reestenosis, insuficiencia cardíaca congestiva, endometriosis, aterosclerosis o endosclerosis.

Además, o como alternativa, el compuesto o la composición de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de trastornos indicados en el documento WO-A-98/07859. Para facilitar la referencia, ahora se proporciona parte de esa lista: actividad de proliferación/diferenciación celular y de citocinas; actividad inmunosupresora o inmunoestimulante (por ejemplo para tratar deficiencia inmunitaria, incluyendo infección con virus de inmunodeficiencia humana; regulación de crecimiento de linfocitos; tratar cáncer y muchas enfermedades autoinmunitarias, y prevenir rechazo de trasplantes o inducir inmunidad tumoral); regulación de hematopoyesis, por ejemplo tratamiento de enfermedades mieloides o linfoides; fomentar el crecimiento de hueso, cartílago, tendón, ligamento y tejido nervioso, por ejemplo para cicatrizar heridas, tratamiento de quemaduras, úlceras y enfermedad periodontal y neurodegeneración; inhibición o activación de hormona estimulante del folículo (modulación de la fertilidad); actividad quimiotáctica/quimiocinética (por ejemplo para movilizar tipos de células específicos a sitios de lesión o infección); actividad hemostática y trombolítica (por ejemplo para tratar hemofilia y accidente cerebrovascular); actividad anti-inflamatoria (para tratar por ejemplo choque séptico o enfermedad de Crohn); como agentes antimicrobianos; moduladores por ejemplo del metabolismo o del comportamiento; como analgésicos; tratar trastornos de deficiencia específicos; en el tratamiento por ejemplo de psoriasis, en medicina humana o veterinaria.

Además, o como alternativa, la composición de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de trastornos indicados en el documento WO-A-98/09985. Para facilitar la referencia, ahora se proporciona parte de esa lista: actividad inhibidora de macrófagos y/o inhibidora de células T y por tanto, actividad anti-inflamatoria; actividad anti-inmunitaria, es decir efectos inhibidores frente a una respuesta inmunitaria celular y/o humoral, incluyendo una respuesta no asociada con inflamación; inhibir la capacidad de macrófagos y células T para adherirse a componentes de matriz extracelular y fibronectina, así como expresión de receptor fas regulada por incremento en células T; inhibir reacción inmunitaria no deseada e inflamación incluyendo artritis, incluyendo artritis reumatoide, inflamación asociada con hipersensibilidad, reacciones alérgicas, asma, lupus eritematoso sistémico, enfermedades de colágeno y otras enfermedades autoinmunitarias, inflamación asociada con aterosclerosis, arteriosclerosis, cardiopatía aterosclerótica, lesión por reperfusión, paro cardíaco, infarto de miocardio, trastornos inflamatorios vasculares, síndrome de dificultad respiratoria u otras enfermedades cardiopulmonares, inflamación asociada con úlcera péptica, colitis ulcerosa y otras enfermedades del tracto gastrointestinal, fibrosis hepática, cirrosis hepática u otras enfermedades hepáticas, tiroiditis u otras enfermedades glandulares, glomerulonefritis u otras enfermedades renales y urológicas, otitis u otras enfermedades otorrinolaringológicas, dermatitis u otras enfermedades dérmicas, enfermedades periodontales u otras enfermedades dentales, orquitis o epidídimo-orquitis, esterilidad, traumatismo orquídeo u otras enfermedades testiculares relacionadas con el sistema inmunitario, disfunción placentaria, insuficiencia placentaria, aborto habitual, eclampsia, pre-eclampsia y otras enfermedades ginecológicas relacionadas con el sistema inmunitario y/o inflamación, uveítis posterior, uveítis intermedia, uveítis anterior, conjuntivitis, coriorretinitis, uveorretinitis, neuritis óptica, inflamación intraocular, por ejemplo retinitis o edema macular cistoideo, oftalmia simpática, escleritis, retinitis pigmentosa, componentes inmunitarios e inflamatorios de enfermedad de fondo del ojo degenerativa, componentes inflamatorios de traumatismo ocular, inflamación ocular provocada por infección, vítreo-retinopatías proliferativas, neuropatía óptica isquémica aguda, cicatrización excesiva, por ejemplo tras operación de filtración de glaucoma, reacción inmunitaria y/o de inflamación contra implantes oculares y otras enfermedades oftálmicas relacionadas con el sistema inmunitario y la inflamación, inflamación asociada con enfermedades o estados o trastornos autoinmunitarios en los que, tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en cualquier otro órgano, sería beneficiosa la supresión inmunitaria y/o de la inflamación, enfermedad de Parkinson, complicación y/o efecto secundario del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, complejo de demencia relacionada con el SIDA, encefalopatía relacionada con VIH, enfermedad de Devic, corea de Sydenham, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades, estados o trastornos degenerativos del SNC, componentes inflamatorios de accidentes cerebrovasculares, síndrome postpolio, componentes inmunitarios e inflamatorios de trastornos psiquiátricos, mielitis, encefalitis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalomielitis, neuropatía aguda, neuropatía subaguda, neuropatía crónica, síndrome de Guillain-Barre, corea de Sydenham, miastenia grave, seudotumor cerebral, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, componentes inflamatorios de compresión del SNC o traumatismo del SNC o in-

fecciones del SNC, componentes inflamatorios de atrofas y distrofias musculares, y enfermedades, estados o trastornos relacionados con el sistema inmunitario y la inflamación de los sistemas nerviosos central y periférico, inflamación tras traumatismo, choque séptico, enfermedades infecciosas, complicaciones inflamatorias o efectos secundarios de cirugía, complicaciones y/o efectos secundarios de trasplante de médula ósea u otros trasplantes, complicaciones y efectos secundarios inflamatorios y/o inmunitarios de terapia génica, por ejemplo debido a infección con un portador viral, o inflamación asociada con SIDA, suprimir o inhibir una respuesta inmunitaria humoral y/o celular, tratar o mejorar enfermedades proliferativas de monocitos o leucocitos, por ejemplo leucemia, reduciendo la cantidad de monocitos o linfocitos, para la prevención y/o el tratamiento de rechazo de injerto en casos de trasplante de células, tejido y órganos naturales o artificiales tales como córnea, médula ósea, órganos, lentes, marcapasos, tejido cutáneo natural o artificial.

#### 10 Preparación de compuestos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar un alcohol apropiado con un cloruro adecuado. A modo de ejemplo, los compuestos de sulfamato de la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar un alcohol apropiado con un cloruro de sulfamoilo adecuado, de fórmula  $R^4R^5NSO_2Cl$ .

15 Condiciones típicas para llevar a cabo la reacción son las siguientes.

Se añaden hidruro de sodio y cloruro de sulfamoilo a una disolución en agitación del alcohol en dimetilformamida anhidra a 0°C. Posteriormente, se deja calentar la reacción hasta temperatura ambiente tras lo cual se continúa la agitación durante 24 horas adicionales. Se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada fría de bicarbonato de sodio y se extrae la fase acuosa resultante con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre 20  $MgSO_4$  anhidro. La filtración seguida por evaporación del disolvente a vacío y coevaporación con tolueno proporciona un residuo bruto que se purifica adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida.

Preferiblemente, se derivatiza el alcohol, según sea apropiado, antes de la reacción con el cloruro de sulfamoilo. Cuando sea necesario, pueden protegerse grupos funcionales en el alcohol de manera conocida y eliminarse el grupo o los grupos protectores al final de la reacción. Preferiblemente, los compuestos de sulfamato se preparan según las enseñanzas de Page *et al* (1990 Tetrahedron 46; 2059-2068). 25

Los compuestos de fosfonato pueden prepararse combinando adecuadamente las enseñanzas de Page *et al* (1990 Tetrahedron 46; 2059-2068) y del documento PCT/GB92/01586.

Los compuestos de sulfonato pueden prepararse adaptando adecuadamente las enseñanzas de Page *et al* (1990 Tetrahedron 46; 2059-2068) y del documento PCT/GB92/01586.

30 Los compuestos de tiosulfonato pueden prepararse adaptando adecuadamente las enseñanzas de Page *et al* (1990 Tetrahedron 46; 2059-2068) y del documento PCT/GB91/00276.

También se presentan preparaciones preferidas en el siguiente texto.

#### Sumario

35 En resumen, la presente invención proporciona compuestos novedosos para su uso como inhibidores de esteroide sulfatasa y/o inhibidores de aromataasa y/o moduladores de apoptosis y/o moduladores del ciclo celular y/o crecimiento celular, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

#### Ejemplos

Ahora se describirá la presente invención con mayor detalle sólo a modo de ejemplo con referencia a la figura adjunta en la que:

40 La figura 1 muestra un esquema resumen;

La figura 2 muestra un esquema resumen;

La figura 3 muestra una gráfica; y

La figura 4 muestra una gráfica.

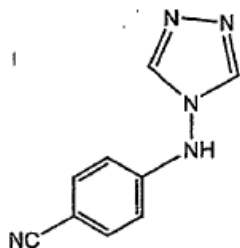
45 Ahora se describirá la presente invención sólo a modo de ejemplo. Sin embargo, ha de entenderse que los ejemplos también presentan compuestos preferidos de la presente invención, así como rutas preferidas para preparar los mismos y productos intermedios útiles en la preparación de los mismos.

#### Rutas sintéticas

50 Se sintetizaron compuestos según la presente invención, junto con precursores y compuestos que no son según la invención, según las rutas sintéticas y esquemas.

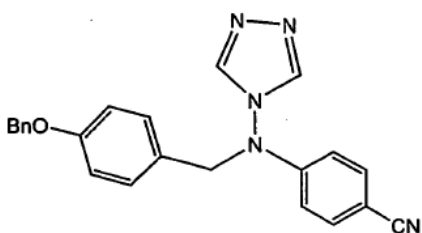
## Compuestos de fórmula III

## 4-([1,2,4]Triazol-4-ilamino)benzonitrilo (LWO02023)



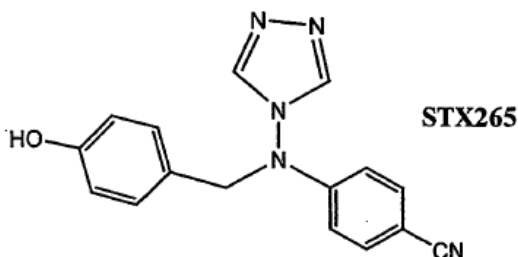
- 5 A una mezcla de terc-butóxido de potasio (6,7 g, 59,47 mmol) en metilsulfóxido anhidro (DMSO, 20 ml) se le añadió a 10  
-15°C en porciones una disolución de 4-amino-4H-1,2,4-triazol (5,0 g, 59,47 mmol) en DMSO anhidro (10 ml). Tras agitar la suspensión de color amarillo claro espesa resultante a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 60 min., ésta se enfrió hasta la temperatura de hielo/agua y se añadió una disolución de 4-fluorobenzonitrilo (3,60 g, 29,74 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) gota a gota a lo largo de un periodo de 5 min. Se agitó la suspensión de color naranja que se formó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 1 h antes de verterla en agua (500 ml). Se llevó el pH de la mezcla de color amarillo claro que se formó a neutro usando HCl 5 M seguido por disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio si se requirió. Se dejó reposar esta mezcla a temperatura ambiente descubierta durante 7 días, momento en el cual se depositaron cristales de color amarillo. Tras filtración, lavados exhaustivamente con agua y secado al aire durante la noche, se recogió 4-([1,2,4]triazol-4-ilamino)benzonitrilo (2,08 g, 11,23 mmol, 37,8%); p.f. 200-204°C;  $\square_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 6,55 (2H, AA'BB'), 7,69 (2H, AA'BB'), 8,85 (2H, s, C3'-H y C5'-H) y 10,23 (1H, s a, intercambiado con  $D_2O$ ,NH).

## 4-[(4-Benciloxibencil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (LWO02029)



- 20 A una disolución en agitación de LWO02023 (700 mg, 3,780 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 151 mg, 3,780 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min., se añadió en una porción cloruro de 4-benciloxibencilo (968 mg, 4,158 mmol) y se calentó la mezcla de color naranja/marrón resultante a 80-90°C durante 3 h. Se diluyó la suspensión de color amarillo así formada a temperatura ambiente con agua (200 ml) y se recogió el precipitado de color blanco que se formó, se lavó exhaustivamente con agua y se secó al aire dando 4-[(4-benciloxibencil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (1,35 g, 3,539 mmol, 94%) como un polvo de color blanco; p.f. 206-211°C;  $R_f$  0,37 (acetato de etilo puro), compárese con 0,83 (cloruro de 4-benciloxibencilo);  $\square_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 4,98 (2H, s,  $CH_2N$ ), 5,06 (2H, s,  $CH_2O$ ), 6,77 (2H, AA'BB'), 6,95 (2H, AA'BB'), 7,21 (2H, AA'BB'), 7,30-7,46 (5H, m, Bn), 7,76 (2H, AA'BB') y 8,75 (2H, s, C3'-H y C5'-H); EMBR (FAB+): 763,3[7, (2M+H)<sup>+</sup>], 382,2[100, (M+H)<sup>+</sup>], 313,1[48, (M+H-triazol)<sup>+</sup>]; (FAB-): 687,3[28, (M+2NBA)], 534,2[100, (M+NBA)]; EMAR (FAB+) 382,16648  $C_{23}H_{20}N_5O$  requiere 382,16679.

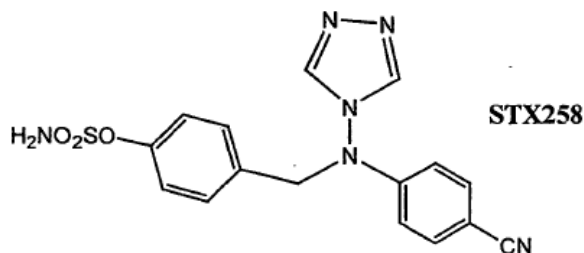
## 30 4-[(4-Hidroxibencil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (LWO02030, STX265)



- A una disolución en agitación de 4-[(4-benciloxibencil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (705 mg, 1,848 mmol) en THF destilado (120 ml) se le añadieron de manera sucesiva etanol absoluto (30 ml) y Pd/C (10%, 40 mg). Entonces se agitó

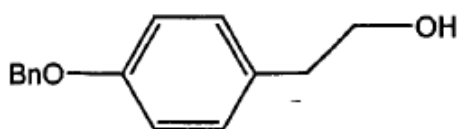
la suspensión de color negro bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 3 días. Tras la eliminación mediante filtración y lavados del catalizador soportado exhaustivamente con THF destilado, se evaporó el filtrado para dar un residuo de color amarillo claro ligeramente húmedo (529 mg). Se recristalizó el producto en bruto en DMF/acetato de etilo (1:10, 33 ml) dando 4-[(4-hidroxibencil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo como cristales de color amarillo (138 mg, 473,7  $\mu\text{mol}$ , 25,6%); p.f. 228-230°C;  $R_f$  0,24 (acetato de etilo puro), compárese con 0,40 (S.M.);  $\square_1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 4,91 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6,67 (2H, AA'BB'), 6,77 (2H, AA'BB'), 7,06 (2H, AA'BB'), 7,76 (2H, AA'BB'), 8,71 (2H, s, C3'-H y C5'-H) y 9,49 (1H, s, intercambiado con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH); EMBR (FAB+): 583,3[9, (2M+H) $^+$ ], 445,2[13, (M+H+NBA) $^+$ ], 292,2[100, (M+H) $^+$ ], 223,1[50, (M-triazol) $^+$ ]; (FAB-): 444,2[36, (M+TMA)], 184,1 [100, (M-C $_7$ H $_7$ O)]; EMAR (FAB+) 292,11871  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}$  requiere 292,11984.

10 Éster 4-[(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]metil}fenílico del ácido sulfámico (LWO02031, STX258)



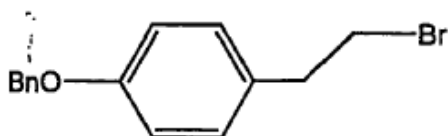
A una disolución en agitación de 4-[(4-hidroxibencil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (265 mg, 715,4  $\mu\text{mol}$ ) en N,N-dimetilacetamida anhidra (DMA, 20 ml) se le añadió a temperatura ambiente una disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (aproximadamente 0,68 M, 3,6 ml) y se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (100 ml, 4 x 50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó dando un jarabe/residuo de color marrón claro (aproximadamente 400 mg). Se fraccionó este producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (cloroformo/metanol, gradiente de 7:1 a 3,5:1) y la tercera fracción que se aisló dio éster 4-[(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]metil}fenílico del ácido sulfámico como un residuo de color beis pálido (150 mg, 405,0  $\mu\text{mol}$ , 57%); p.f. 80-95°C;  $R_f$  0,57 (cloroformo/metanol, 5:1), compárese con 0,67 (S.M.);  $\square_1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 5,10 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6,74 (2H, AA'BB'), 7,23 (2H, AA'BB'), 7,42 (2H, AA'BB'), 7,77 (2H, AA'BB'), 8,03 (2H, s, a, intercambiado con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{NSO}_2$ ) y 8,85 (2H, s, C3'-H y C5'-H); EMBR (FAB+): 371,1[100, (M+H) $^+$ ], 302,1[30, (M-triazol) $^+$ ]; (FAB-): 523,2[30, (M+NBA)], 369,1[100, (M-H)], 184,1[34, (M-Bn-OSO $_2$ NH $_2$ )]; EMAR (FAB+) 371,09116  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  requiere 371,09264.

2-(4-Benciloxifenil)etanol (LWO02057)



A una disolución en agitación de alcohol 4-hidroxifenílico (3,0 g, 22,16 mmol) en DMF anhidra (50 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 886 mg, 22,16 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min., se añadió bromuro de bencilo (3,86 g, 22,16 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 30 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (250 ml) y se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (500 ml, 4 x 100 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se evaporó dando un residuo de color blanco (6,05 g). En primer lugar se disolvió el producto en bruto en isopropanol (10 ml) caliente y entonces se añadió hexano (10 ml) gota a gota. Tras enfriar, se aisló 2-(4-benciloxifenil)etanol como cristales de color blanco blandos (2,45 g, 10,73 mmol). Se obtuvo una segunda recogida del producto (2,04 g, 8,936 mmol, rendimiento total: 89%) a partir del residuo de las aguas madres tras recristalización en hexano caliente (aproximadamente 150 ml);  $R_f$  0,71 (acetato de etilo puro), 0,63 (S.M.);  $\square_1$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 2,64 (2H, t, J7,2 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3,54 (2H, m, reducido a t tras intercambio con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4,59 (1H, t, J5,2Hz, intercambiado con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH), 5,06 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6,90 (2H, AA'BB'), 7,11 (2H, AA'BB') y 7,28-7,46 (5H, m, Bn); EMBR (FAB+): 228,0[94, M $^+$ ], 91,0[100, Bn $^+$ ].

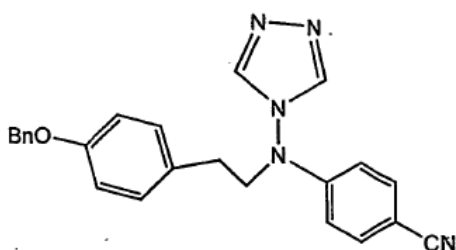
1-Bromo-2-(4-benciloxifenil)etano (LWO02060)





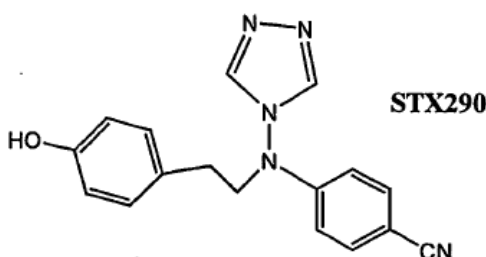
A una disolución en agitación de 2-(4-benciloxifenil)etanol (2,02 g, 8,848 mmol) en THF destilado anhidro (30 ml) a temperatura de hielo/agua y bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió tribromuro de fósforo (2,47 g, 8,848 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 30 min., se evaporó la mezcla de reacción y se diluyó el líquido de color amarillo pálido así obtenido con acetato de etilo (100 ml). Se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (100 ml, 4 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se evaporó dando un jarabe de color naranja claro-marrón (3,21 g) que se volvió de color amarillo tras reposar durante la noche. Se fraccionó este producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (cloroformo/acetato de etilo, gradiente de 1:2 a 1:1) y la primera fracción que se separó dio 1-bromo-2-(4-benciloxifenil)etano como un sólido de color amarillo (990 mg, 3,40 mmol, 38,4%); R<sub>f</sub> 0,82 (acetato de etilo puro), 0,68 (S.M.); <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,04 (2H, t, J 7,2 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 3,67 (2H, t, J 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br), 5,08 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 6,95 (2H, AA'BB'), 7,20 (2H, AA'BB') y 7,30-7,48 (5H, m, Bn); EMBR (FAB+): 289,9(9), 73,0(100), (FAB-) 233,9(100).

4-[[2-(4-Benciloxifenil)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo (LWO02061)



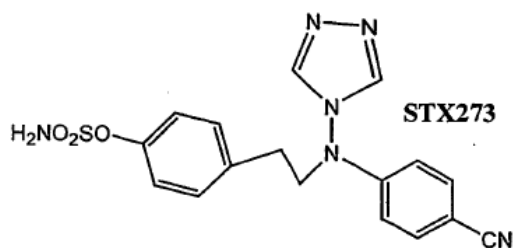
A una disolución en agitación de 4-([1,2,4]triazol-4-il-amino)benzonitrilo (549 mg, 2,966 mmol) en DMF (10 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 137 mg, 3,426 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 30 min., se añadió en una porción 1-bromo-2-(4-benciloxifenil)etano (950 mg, 3,263 mmol) y se calentó la mezcla de color marrón oscuro resultante a 70°C durante 3 h. Se diluyó la mezcla de color marrón rojizo que se formó con hielo/agua (200 ml) y se recogió el precipitado que se formó, se lavó exhaustivamente con agua y se secó al aire dando un residuo de color naranja claro-amarillo (1,21 g). Se fraccionó este producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (carga en seco, acetato de etilo como eluyente) y la segunda fracción que se separó dio 4-[[2-(4-benciloxifenil)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo como un jarabe de color amarillo que solidificó tras reposar durante la noche a temperatura ambiente para dar una cera de color amarillo claro (590 mg, 1,492 mmol, 50,3%); R<sub>f</sub> 0,40 (acetato de etilo puro), compárese con 0,85 (1-bromo-2-(4-benciloxifenil)etano); <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2,74 (2H, t, J~7,6 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,04 (2H, t, J~7,4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 5,08 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 6,59 (2H, AA'BB'), 6,94 (2H, AA'BB'), 7,20 (2H, AA'BB'), 7,28-7,46 (5H, m, Bn), 7,70 (2H, AA'BB') y 8,83 (2H, s, C3'-H y C5'-H); EMBR (FAB+): 396,1[100, (M+H)<sup>+</sup>], 369,3[5, (M-CN)<sup>+</sup>], 91,0[82, Bn<sup>+</sup>]; (FAB-): 701,4[25, (M+2NBA)<sup>+</sup>], 548,3[100, (M+NBA)<sup>+</sup>], 441,2[35, (M+NBA-OBn)<sup>+</sup>]; EMAR (FAB+) 396,18192 C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O requiere 396,18244.

4-[[2-(4-Hidroxifenil)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo (LWO02063, STX290)



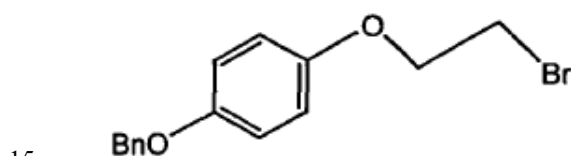
A una disolución en agitación de 4-[[2-(4-benciloxifenil)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo (536 mg, 1,355 mmol) en THF destilado (15 ml) se le añadieron de manera sucesiva etanol absoluto (30 ml) y Pd/C (10%, 54 mg). Entonces se agitó la suspensión de color negro bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 3 días. Tras la eliminación mediante filtración y lavados del catalizador soportado exhaustivamente con THF destilado, se evaporó el filtrado dando un jarabe de color amarillo pálido que solidificó tras reposar a temperatura ambiente para dar una cera de color amarillo claro (192 mg). Se fraccionó este producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) y la segunda fracción que se separó dio 4-[[2-(4-hidroxifenil)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo como un residuo ceroso de color amarillo pálido (115 mg, 376,6 μmol, 28%); R<sub>f</sub> 0,46 (acetato de etilo puro), compárese con 0,59 (S.M.); <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 2,70 (2H, t, J 7,4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 4,01 (2H, t, J~7,6 Hz, CH<sub>2</sub>N), 6,59 (2H, AA'BB'), 6,69 (2H, AA'BB'), 7,06 (2H, AA'BB'), 7,71 (2H, AA'BB'), 8,78 (2H, s, C3'-H y C5'-H) y 9,29 (1H, s, intercambiado con D<sub>2</sub>O, OH); EMBR (FAB+): 611,2[12, (2M+H)<sup>+</sup>], 459,1[8, (M+H+NBA)<sup>+</sup>], 306,0[100, (M+H)<sup>+</sup>]; (FAB-): 763,5[18, (2M+NBA)<sup>+</sup>], 609,4[45, (2M-H)<sup>+</sup>], 184,0[100, (HOPhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sup>+</sup>]; EMAR (FAB+) 306,13477 C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O requiere 306,13549.

Éster 4-2-[(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]etil]fenílico del ácido sulfámico (LWO02066, STX273)



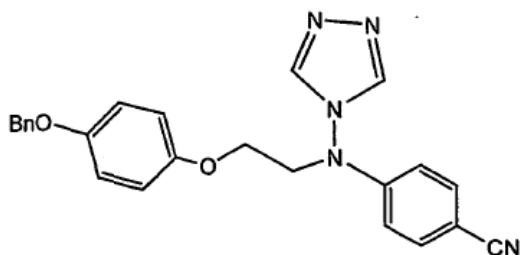
5 A una disolución en agitación de 4-[[2-(4-hidroxi-fenil)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo (81 mg, 265,2  $\mu\text{mol}$ ) en N,N-dimetilacetamida anhidra (DMA, 5 ml) se le añadió a temperatura ambiente una disolución de cloruro de sulfamilo en tolueno (aproximadamente 0,68 M, 1,2 ml) y se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Entonces se añadió acetato de etilo (50 ml) a la mezcla de reacción y se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (100 ml, 4 x 50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando un jarabe/residuo de color marrón claro (aproximadamente 100 mg). Se disolvió este producto en bruto en acetona (20 ml) y entonces se concentró hasta aproximadamente 3 ml. Entonces se añadió hexano (1,5 ml) gota a gota y tras reposar dio éster 4-[[2-[(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]etil]fenílico del ácido sulfámico como cristales de color blanco (52 mg, 135,3  $\mu\text{mol}$ , 51%);  $R_f$  0,33 (acetato de etilo), compárese con 0,41 (S.M.);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 2,84 (2H, t, J 7 Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 4,09 (2H, t, J~7 Hz,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 6,63 (2H, AA'BB'), 7,20 (2H, AA'BB'), 7,38 (2H, AA'BB'), 7,72 (2H, AA'BB'), 7,97 (2H, s a, intercambiado con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{OSO}_2\text{NH}_2$ ) y 8,87 (2H, s,  $\text{C}3'\text{-H}$  y  $\text{C}5'\text{-H}$ ); EMBR (FAB+): 385,0[100,  $(\text{M}+\text{H})^+$ ]; (FAB-): 537,2[40,  $(\text{M}+\text{NBA})$ ], 383,1[100,  $(\text{M}-\text{H})$ ]; EMAR (FAB+) 385,10752  $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  requiere 385,10829.

1-Benciloxi-4-(2-bromoetoxi)benceno (LWO02068)



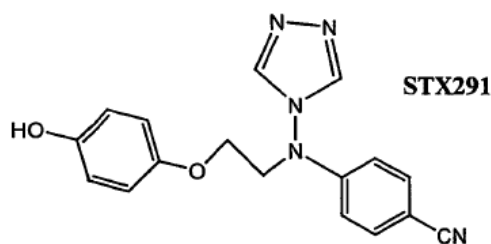
15 Se preparó este compuesto a partir de 4-(benciloxi)fenol y 1,2-dibromoetano de la misma manera tal como se describe por Zhou *et. al.* (1999) J. Med. Chem. 42: 2993-3000.

4-[[2-(4-Benciloxifenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo (LWO02075)



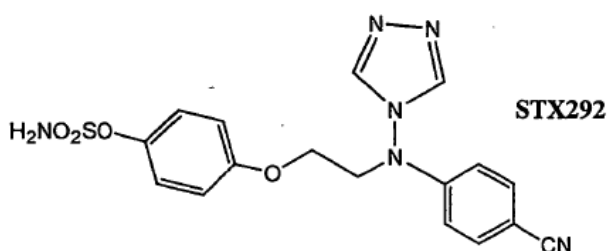
20 A una disolución en agitación de 4-([1,2,4]triazol-4-il-amino)benzonitrilo (1,0 g, 5,40 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 238 mg, 5,94 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 min., se añadió en una porción 1-benciloxi-4-(2-bromoetoxi)benceno (1,82 g, 5,94 mmol) y se calentó la mezcla de color marrón oscuro resultante a 50°C durante 18 h. Entonces se hizo pasar la mezcla de reacción a través de una columna corta de sílice y se lavó la torta de filtro con acetato de etilo (10 x 20 ml). Se lavó el filtrado combinado con salmuera (200 ml, 4 x 50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando un residuo de color amarillo claro-marrón (2,28 g). Se recristalizó este producto en bruto en acetato de etilo caliente dando 4-[[2-(4-benciloxifenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo (690 mg, 1,677 mmol) como cristales cremosos y esponjosos. Se obtuvo una segunda recogida del producto (915 mg, 2,224 mmol, rendimiento total del 72%) a partir del residuo de las aguas madres tras recristalización en acetato de etilo caliente y hexano; p.f. 160-162°C;  $R_f$  0,45 (acetato de etilo puro), compárese con 0,89 (1-benciloxi-4-(2-bromoetoxi)benceno);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 4,08 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 4,23 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 5,03 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 6,67 (2H, AA'BB'), 6,82 (2H, AA'BB'), 6,93 (2H, AA'BB'), 7,28-7,46 (5H, m, Bn), 7,74 (2H, AA'BB') y 8,91 (2H, s,  $\text{C}3'\text{-H}$  y  $\text{C}5'\text{-H}$ ). Hallado C 69,7, H 5,16, N 16,7;  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$  requiere C 70,06, H 5,14, N 17,02%.

4-[[2-(4-Hidroxi-fenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo (LWO02076, STX291)



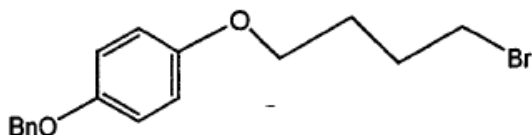
5 A una disolución en agitación de 4-[[2-(4-benciloxifenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo (670 mg, 1,628 mmol) en THF destilado (70 ml) se le añadieron de manera sucesiva etanol absoluto (30 ml) y Pd/C (10%, 67 mg). Entonces se agitó la suspensión de color negro bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 3 días. Tras la eliminación mediante  
 10 filtración y lavados del catalizador soportado exhaustivamente con THF destilado, se evaporó el filtrado dando un residuo de color amarillo claro (491 mg). Se disolvió este producto en bruto en acetona caliente (25 ml) y entonces se añadió hexano (15 ml) gota a gota. Tras enfriar, se separó 4-[[2-(4-hidroxifenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo como cristales de color verde claro-amarillo (310 mg, 964,1  $\mu$ mol, 59%); p.f. 184-195°C; R<sub>f</sub> 0,31 (acetato de etilo puro), compárese con 0,45 (S.M.);  $\square$ <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4,03 (2H, t, J 4,6-5,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 4,21 (2H, t, J 5,1 Hz, CH<sub>2</sub>), 6,62-6,73 (6H, m, Ar), 7,73 (2H, AA'BB'), 8,89 (2H, s, C3'-H y C5'-H) y 8,95 (1H, s, intercambiado con D<sub>2</sub>O, OH); EMBR (FAB+): 643,2[12, (2M-H)<sup>+</sup>], 475,1[100, (M+H+NBA)<sup>+</sup>], 322,1[100, (M+H)<sup>+</sup>], 253,1[20, (M-triazol)<sup>+</sup>]; (FAB-): 795,1 [10, (2M+NBA)], 641,2[30, (2M-H)], 474,2[90, (M+NBA)], 320,1[100, (M-H)]; EMAR (FAB+) 322,12984 C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requiere 322,13040.

Éster 4-{2-[(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]etoxi}fenílico del ácido sulfámico (LWO02077, STX292)



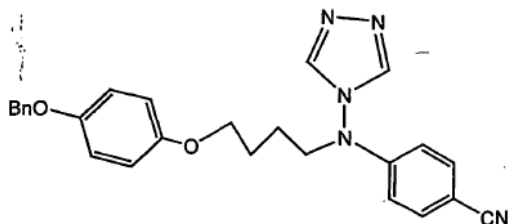
15 A una disolución en agitación de 4-[[2-(4-hidroxifenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo (212 mg, 659,7  $\mu$ mol) en N,N-dimetilacetamida anhidra (DMA, 5 ml) se le añadió a temperatura ambiente una disolución de cloruro de sulfamóilo en tolueno (aproximadamente 0,68 M, 2 ml) y se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Entonces se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y se lavó la fase orgánica que se separó con  
 20 salmuera (100 ml, 4 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un residuo esponjoso de color blanco (299 mg). Se fraccionó este producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo, entonces acetato de etilo/acetona 2:1 tras eluirse la segunda fracción) y tras la evaporación de la tercera fracción que se aisló dio éster 4-{2-[(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]etoxi}fenílico del ácido sulfámico como un residuo esponjoso de color blanco (218 mg, 544,4  $\mu$ mol, 83%); R<sub>f</sub> 0,21 (acetato de etilo), compárese con 0,30 (S.M.);  $\square$ <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4,14 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4,28 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 6,68 (2H, AA'BB'), 6,94 (2H, AA'BB'), 7,18 (2H, AA'BB'), 7,75 (2H, AA'BB'), 7,89 (2H, s a, intercambiado con D<sub>2</sub>O, OSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) y 8,93 (2H, s, C3'-H y C5'-H); EMBR (FAB+): 401,0[100, (M+H)<sup>+</sup>]; (FAB-): 799,1[8, (2M-H)], 553,2[35, (M+NBA)], 399,1[100, (M-H)]; EMAR (FAB+) 401,10471 C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S requiere 401,10320.

1-Benciloxi-4-(4-bromobutoxi)benceno (LWO02064)



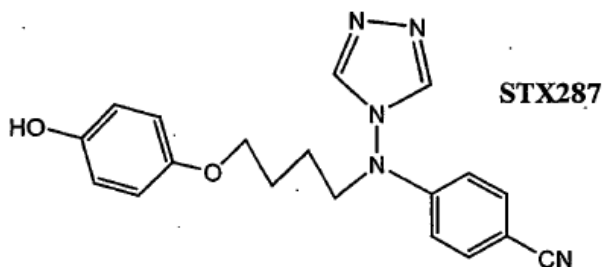
30 A una disolución de 4-(benciloxi)fenol (3,0 g, 15,13 mmol) y 1,4-dibromobutano (16,34 g, 75,65 mmol) en acetonitrilo (25 ml) se le añadió carbonato de potasio anhidro (5,23 g, 37,83 mmol). Entonces se sometió a reflujo la suspensión durante 18 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró la suspensión a través de una columna corta de sílice y se lavó la  
 35 torta de filtro exhaustivamente con acetato de etilo. Se evaporó el filtrado dando un líquido de color amarillo (17,63 g) que tras reposar dio una masa de cristales de color blanco. Entonces se trituraron estos cristales con hexano y se recogieron mediante filtración. Tras secarlos al aire, se obtuvo 1-benciloxi-4-(4-bromobutoxi)benceno como cristales cremosos (2,87 g, 8,561 mmol, 57%); p.f. 73-75°C; R<sub>f</sub> 0,84 (cloroformo), compárese con 0,16 (S.M.);  $\square$ <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,80 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,95 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 3,60 (2H, t, J 6,6 Hz, CH<sub>2</sub>Br), 3,92 (2H, t, J 6,2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,03 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 6,86 (2H, AA'BB'), 6,92 (2H, AA'BB') y 7,28-7,46 (5H, m, Bn). Hallado C 60,8, H 5,71; C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>BrO<sub>2</sub> requiere C 60,91, H 5,71%.

## 4-[[4-(4-Benciloxifenoxi)butil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (LWO02065)



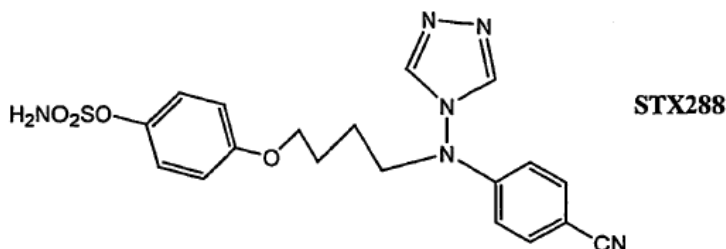
5 A una disolución en agitación de 4-[[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (1,0 g, 5,40 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 238 mg, 5,94 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 min., se añadió en una porción 1-benciloxi-4-(4-bromobutoxi)benzeneo (1,99 g, 5,94 mmol) y se calentó la mezcla de color marrón oscuro resultante a 50°C durante 18 h. Entonces se hizo pasar la mezcla de reacción enfriada a través de una columna corta de sílice y se lavó la torta de filtro con acetato de etilo (10 x 20 ml). Se lavó el filtrado combinado con salmuera (200 ml, 4 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un residuo de color amarillo-naranja (2,50 g). Se disolvió este producto en bruto en acetato de etilo caliente (10 ml) y entonces se añadió hexano (2 ml) gota a gota. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se obtuvo 4-[[4-(4-benciloxifenoxi)butil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo como cristales de color cremoso/amarillo pálido (1,42 g, 3,231 mmol). Se obtuvo una segunda recogida del producto (363 mg, 825,9  $\mu$ mol, rendimiento total del 75%) a partir del residuo de las aguas madres tras recristalización en acetato de etilo caliente; p.f. 124,5-126,5°C; R<sub>f</sub> 0,45 (acetato de etilo puro), compárese con 0,88 (1-benciloxi-4-(4-bromobutoxi)benzeneo);  $\square$ <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,58 (2H, cuasi quintete, CH<sub>2</sub>), 1,78 (2H, cuasi quintete, CH<sub>2</sub>), 3,90 (4H, cuasi q, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 5,03 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 6,65 (2H, AA'BB'), 6,84 (2H, AA'BB'), 6,92 (2H, AA'BB'), 7,28-7,45 (5H, m, Bn), 7,72 (2H, AA'BB') y 8,98 (2H, s, C3'-H y C5'-H). Hallado C 71,05, H 5,74, N 15,8; C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requiere C 71,05, H 5,73, N 15,93%.

## 4-[[4-(4-Hidroxifenoxi)butil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (LWO02067, STX287)



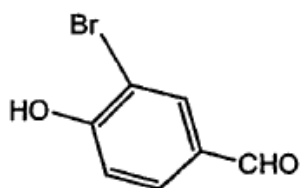
20 A una disolución en agitación de 4-[[4-(4-benciloxifenoxi)butil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (800 mg, 1,820 mmol) en THF destilado (10 ml) se le añadieron de manera sucesiva etanol absoluto (30 ml) y Pd/C (10%, 80 mg). Entonces se agitó la suspensión de color negro bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 2 días. Tras la eliminación mediante filtración y lavados del catalizador soportado exhaustivamente con THF destilado, se evaporó el filtrado dando un residuo/jarabe espumoso de color amarillo claro (481 mg). Se fraccionó este producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente de acetato de etilo a acetona) y la segunda fracción que se separó tras evaporación dio un residuo de color amarillo pálido blando (323 mg) que se purificó adicionalmente mediante recristalización en acetona/hexano dando 4-[[4-(4-hidroxifenoxi)butil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo como cristales de color amarillo pálido finos (280 mg, 801,4  $\mu$ mol, 44%); p.f. 156-159°C; R<sub>f</sub> 0,42 (acetato de etilo puro), compárese con 0,51 (S.M.);  $\square$ <sub>H</sub> (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 1,58 (2H, m), 1,76 (2H, m), 3,87 (4H, m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 6,61-6,75 (6H, m, Ar), 7,73 (2H, AA'BB'), 8,91 (1H, s, intercambiado con D<sub>2</sub>O, OH) y 8,99 (2H, s, C3'-H y C5'-H). Hallado C 65,4, H 5,54, N 19,6; C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requiere C 65,32, H 5,48, N 20,04%.

## Éster 4-[[4-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]butoxi]fenílico del ácido sulfámico (LWO02069, STX288)



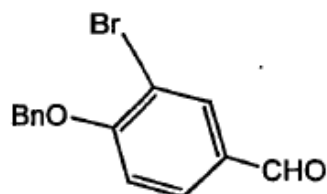
A una disolución en agitación de 4-[[4-(4-hidroxifenoxi)butil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (210 mg, 601  $\mu\text{mol}$ ) en N,N-dimetilacetamida anhidra (DMA, 5 ml) se le añadió a temperatura ambiente una disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (aproximadamente 0,68 M, 1,8 ml) y se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1,5 h. Entonces se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (50 ml, 4 x 20 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando un residuo cremoso (291 mg) que se purificó mediante recristalización en acetona/hexano dando éster 4-[[4-(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]butoxi]fenílico del ácido sulfámico como cristales de color amarillo pálido (218 mg, 508,8  $\mu\text{mol}$ , 85%); p.f. 164-172°C;  $R_f$  0,43 (acetato de etilo), compárese con 0,48 (S.M.);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 1,60 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,82 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,90 (2H, t, J 7,4 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 3,98 (2H, t, J 6,2 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 6,66 (2H, AA'BB'), 6,97 (2H, AA'BB'), 7,18 (2H, AA'BB'), 7,73 (2H, AA'BB'), 8,91 (2H, s a, intercambiado con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{OSO}_2\text{NH}_2$ ) y 8,99 (2H, s, C3'-H y C5'-H); EMBR (FAB+): 429,0[100, (M+H)<sup>+</sup>]; (FAB-): 427,1[100, (M-H)]; EMAR (FAB+) 429,13567  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$  requiere 429,13450.

3-Bromo-4-hidroxibenzaldehído (LWO02081)



A una disolución en agitación de 4-hidroxibenzaldehído (8,0 g, 64,20 mmol) en cloroformo (400 ml) a 40°C se le añadió en porciones una disolución de bromo (3,3 ml) en cloroformo (10 ml). Se agitó la mezcla de color marrón rojizo resultante a 40°C durante 2 h, se enfrió y se evaporó dando un residuo de color púrpura que se disolvió en acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (4 x 100 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando un residuo de color rosa claro/marrón (12,95 g). Se purificó el producto en bruto mediante recristalización en tolueno caliente dos veces dando 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído como cristales de color naranja claro/marrón (8,88 g, 44,17 mmol, 69%); p.f. 115-128°C;  $R_f$  0,42 (cloroformo/acetato de etilo, 4:1), compárese con 0,36 (S.M.);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 7,11 (1H, d, J 8,2 Hz, C5-H), 7,76 (1H, dd, J 1,95 y 8,2 Hz, C6-H), 8,04 (1H, d, J 2 Hz, C2-H), 9,78 (1H, s, CHO) y 11,53 (1H, s, intercambiado con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH). Se usó este producto para la siguiente reacción sin purificación adicional.

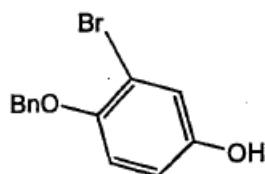
4-Benciloxi-3-bromobenzaldehído (LWO02082)



A una disolución en agitación de 3-bromo-4-hidroxibenzaldehído (8,0 g, 39,80 mmol) en DMF anhidra (50 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,67 g, 41,79 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min., se añadió bromuro de bencilo (7,64 g, 43,78 mmol) y se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (300 ml) y se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (500 ml, 4 x 50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando un residuo de color beis claro (13,09 g). Se purificó el producto en bruto mediante recristalización en isopropanol/hexano dando 4-benciloxi-3-bromobenzaldehído como cristales de color amarillo claro finos (9,52 g, 32,70 mmol, 82%); p.f. 95-96,5°C [Bib.<sup>1</sup> (etanol), p.f. 95°C];  $R_f$  0,75 (acetato de etilo/hexano, 1:1), 0,52 (S.M.);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 5,35 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 7,33-7,53 (6H, m, Bn y C5-H), 7,93 (1H, dd, J 2 y 8,4 Hz, C6-H), 8,13 (1H, d, J 1,9 Hz, C2-H) y 9,87 (1H, s, CHO).

<sup>1</sup>Buu-Hoi *et. al.* (1953) *J. Org. Chem.* 18: 121-125.

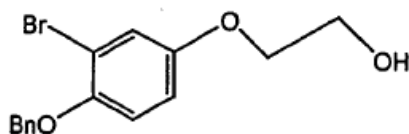
4-Benciloxi-3-bromofenol (LWO02085)



A una disolución en agitación de 4-benciloxi-3-bromobenzaldehído (4,5 g, 15,46 mmol) en cloroformo (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (57-86%, 5,62 g) y se agitó la suspensión resultante durante 4

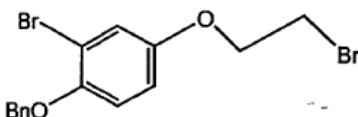
h. Entonces se añadió acetato de etilo (200 ml) y se lavó la fase orgánica que se separó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (1 x 100 ml, 3 x 50 ml) seguido por salmuera (2 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un aceite de color marrón transparente que tras reposar a temperatura ambiente durante la noche dio algunos depósitos de color amarillo claro (6,05 g). A este producto en bruto en metanol (45 ml) a temperatura ambiente se le añadió NaOH 1 M (ac.) (30 ml). Tras agitar durante 2 h, se acidificó la mezcla de color marrón resultante con HCl 5 M seguido por dilución con acetato de etilo (200 ml). Se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (100 ml, 4 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un aceite de color marrón (5,33 g). Tras fraccionamiento mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/hexano, gradiente de 1:2 a 1:1), la cuarta fracción que se aisló dio 4-benciloxi-3-bromofenol como un aceite de color amarillo dorado claro que solidificó tras reposar a temperatura ambiente para formar una cera de color marrón claro (3,92 g, 14,04 mmol, 91%); R<sub>f</sub> 0,48 (acetato de etilo/hexano, 1:2), 0,61 (4-benciloxi-3-bromobenzaldehído); <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 5,07 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 6,72 (1H, dd, J 2,7 y 8,9 Hz, C6-H), 6,98 (1H, d, J 3,1 Hz, C2-H), 7,02 (1H, d, J 8,9 Hz, C5-H), 7,28-7,50 (5H, m, Bn) y 9,39 (1H, s a, intercambiado con D<sub>2</sub>O, OH); EMBR (FAB+): 278,0[35, (<sup>79</sup>M)<sup>+</sup>], 91,0[100, Bn<sup>+</sup>]; (FAB-): 433,1[83, (<sup>81</sup>M+NBA)], 276,9[84, (<sup>79</sup>M-H)], 187,9 [100, (<sup>81</sup>M-H-Bn)]; EMAR (FAB+) 277,99390 C<sub>13</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrO<sub>2</sub> requiere 277,99424, (FAB+) 279,99213 C<sub>13</sub>H<sub>11</sub><sup>81</sup>BrO<sub>2</sub> requiere 279,99219. No se purificó adicionalmente el producto antes de su uso.

#### 2-(4-Benciloxi-3-bromofenoxi)etanol (LWO02086)



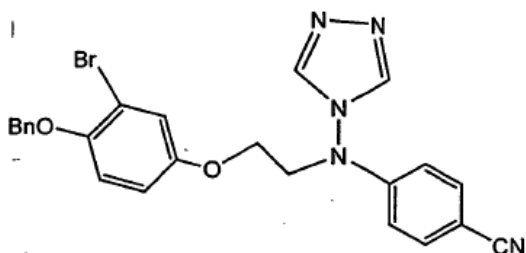
A una disolución de 4-benciloxi-3-bromofenol (2,0 g, 7,165 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio anhidro (1,04 g) seguido por 2-bromoetanol (990 mg, 7,523 mmol). Se agitó la suspensión resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C durante la noche. Tras enfriar, se añadió acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (150 ml, 4 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un jarabe de color marrón (2,51 g). Se fraccionó este producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (cloroformo/acetato de etilo, gradiente de 6:1 a 2:1) y la tercera fracción que se separó tras evaporación dio 2-(4-benciloxi-3-bromofenoxi)etanol (1,58 g, 4,889 mmol, 68%); R<sub>f</sub> 0,49 (cloroformo/acetato de etilo, 4:1), compárese con 0,68 (S.M.); <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,67 (2H, ~q, J~5Hz, CH<sub>2</sub>OH), 3,94 (2H, t, J 5,1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 4,86 (1H, t, J 5,5 Hz, intercambiado con D<sub>2</sub>O, OH), 5,13 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 6,92 (1H, dd, J 3,1 y 8,9 Hz, C6-H), 7,12 (1H, d, J 9 Hz, C5-H), 7,19 (1H, d, J 3,1 Hz, C2-H) y 7,30-7,50 (5H, m, Bn); EMBR (FAB+): 322,0[45, (<sup>79</sup>M)<sup>+</sup>], 91,0[100, Bn<sup>+</sup>]; (FAB-): 475,2[24, (<sup>79</sup>M+NBA)], 323,1 [100, (<sup>81</sup>M-H)], 231,9(100); EMAR (FAB+) 324,01846 C<sub>15</sub>H<sub>15</sub><sup>81</sup>BrO<sub>3</sub> requiere 324,01841.

#### 2-Bromo-1-(4-benciloxi-3-bromofenoxi)etano (LWO02087)



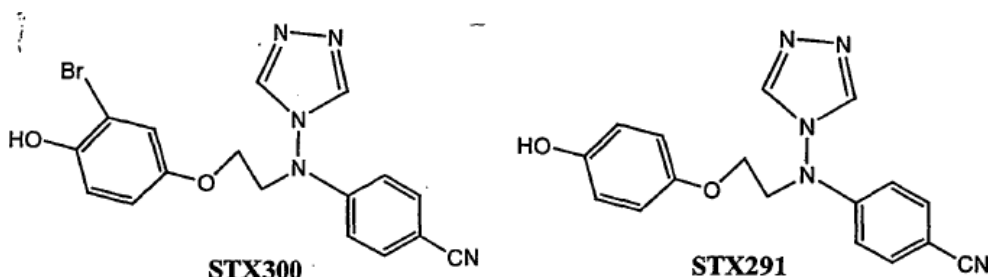
A una disolución de 2-(4-benciloxi-3-bromofenoxi)etanol (1,44 g, 4,456 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió tetrabromuro de carbono (1,88 g, 5,570 mmol) seguido por trifetilfosfina (1,77 g, 6,684 mmol) en porciones a lo largo de un periodo de 5 min. Tras agitar bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura de hielo/agua durante 15 min., se evaporó la mezcla de reacción dando un jarabe de color naranja pálido (5,22 g). Se fraccionó este producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (cloroformo/acetato de etilo, 4:1) y la primera fracción que se separó tras evaporación dio 2-bromo-1-(4-benciloxi-3-bromofenoxi)etano como un líquido de color amarillo pálido (1,81 g, 4,688 mmol); R<sub>f</sub> 0,79 (cloroformo/acetato de etilo, 4:1), compárese con 0,32 (S.M.); <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 3,76 (2H, t, J 5,5 Hz, CH<sub>2</sub>Br), 4,28 (2H, ~t, J 4-5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 5,14 (2H, s, CH<sub>2</sub>O) 6,96 (1H, dd, J 3,1 y 8,9 Hz, C6-H), 7,13 (1H, d, J 8,9 Hz, C5-H), 7,24 (1H, d, J 2,7 Hz, C2-H) y 7,30-7,50 (5H, m, Bn); EMBR (FAB+): 385,9[36, M<sup>+</sup>], 91,0[100, Bn<sup>+</sup>]; (FAB-): 385,0[29, (M-H)], 231,9 (100); EMAR (FAB+) 385,93362 C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br requiere 385,93401.

#### 4-[[2-(4-Benciloxi-3-bromofenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (LWO02088)



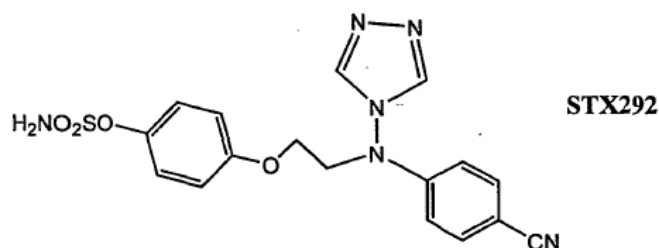
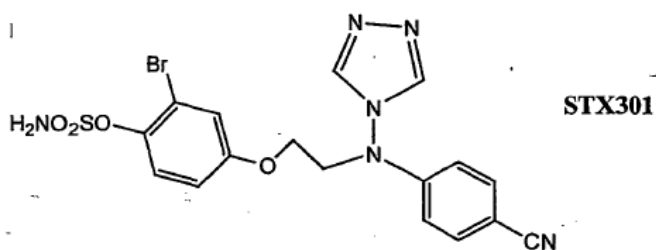
5 A una disolución en agitación de 4-([1,2,4]triazol-4-ilamino)benzonitrilo (741 mg, 4,001 mmol) en DMF anhidra (10 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 176 mg, 4,401 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno durante 10 min., se añadió una disolución de 2-bromo-1-(4-benciloxi-3-bromofenoxi)etano (1,70 g, 4,401 mmol) en DMF (5 ml). Se calentó la mezcla resultante a 60°C durante 2 h, entonces se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (500 ml). Se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (200 ml, 4 x 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un residuo de color marrón claro (2,04 g). Se purificó este producto en bruto mediante recristalización en acetato de etilo caliente y tras enfriar dio 4-[[2-(4-benciloxi-3-bromofenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo como un polvo de color beis pálido esponjoso (1,20 g, 2,447 mmol, 61%); p.f. 163-166°C; R<sub>f</sub> 0,30 (acetato de etilo), compárese con 0,75 [2-bromo-1-(4-benciloxi-3-bromofenoxi)etano];  $\square_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4,11 (2H, t, J 4-5 Hz, CH<sub>2</sub>N), 4,23 (2H, t, J 4-5 Hz, CH<sub>2</sub>O), 5,13 (2H, s, CH<sub>2</sub>O), 6,66 (2H, AA'BB'), 6,86 (1H, dd, J 2,7 y 8,9 Hz, C6'-H), 7,12 (1H, d, J 8,9 Hz, C5'-H), 7,16 (1H, d, J 2,7 Hz, C2'-H), 7,30-7,48 (5H, m, Bn), 7,74 (2H, AA'BB') y 8,94 (2H, s, C3''-H y C5''-H). Hallado C 58,6, H 4,17, N 14,38; C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requiere C 58,79, H 4,11, N 14,28%.

15 4-[[2-(3-Bromo-4-hidroxi-fenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (STX300) y 4-[[2-(4-hidroxi-fenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (STX291) (LWO02089)



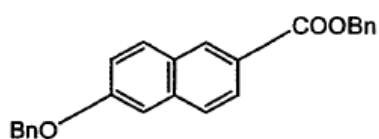
20 A una disolución en agitación de 4-[[2-(4-benciloxi-3-bromofenoxi)etil]-[1,2,4]triazol-4-ilamino]benzonitrilo (902 mg, 1,839 mmol) en THF destilado (45 ml) se le añadieron de manera sucesiva etanol absoluto (45 ml) y Pd/C (10%, 90 mg). Entonces se agitó la suspensión de color negro bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 2 días. Tras la eliminación mediante filtración y lavados del catalizador soportado exhaustivamente con THF destilado, se evaporó el filtrado dando un residuo de color beis (860 mg). Se fraccionó este producto en bruto en DMF (10 ml) mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/acetona, gradiente de 4:1 a acetona) y la tercera fracción que se separó tras evaporación dio un residuo cremoso húmedo que se trituró con éter (50 ml). Se filtró el precipitado que se formó, se lavó exhaustivamente con agua y se secó al aire durante la noche dando LWO02089 como un polvo de color blanquecino (453 mg); R<sub>f</sub> 0,40 (acetato de etilo), compárese con 0,50 (S.M.);  $\square_{\text{H}}$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4,03 (~ 0,4H, t, J 4,6-5,1 Hz, CH<sub>2</sub>N de STX291), 4,06 (1,6H, t, J 4,6-5,1 Hz, CH<sub>2</sub>N de STX300), 4,21 (2H, t, J 4,6-5,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N de STX291 y STX300), 6,65 (~ 2H, AA'BB' de STX291 y STX300), 6,71 (~ 0,4H, AA'BB' de STX291), 6,74 (~ 0,8H, dd, J 2,8-3,1 y 8,8 Hz, C6'-H de STX300), 6,85 (~ 0,8H, d, J 8,9 Hz, C5'-H de STX300), 7,04 (0,8H, d, J 3,1 Hz, C2'-H de STX300), 7,74 (2H, AA'BB' de STX291 y STX300), 8,91 (~ 0,4H, s, C3''-H y C5''-H de STX291), 8,93 (~ 1,6H, s, C3''-H y C5''-H de STX300), 8,98 (~ 0,2H, s a, intercambiado con D<sub>2</sub>O, OH de STX291) y 9,74 (~ 0,8H, s a, intercambiado con D<sub>2</sub>O, OH de STX300) Esto implica que el producto contiene aproximadamente el 20% de STX291; EMBR (FAB+): 553,0[18, (<sup>79</sup>M+H+NBA)<sup>+</sup>], 475,1 [12, (STX291+H+NBA)<sup>+</sup>], 400,0[100, (<sup>79</sup>M+H)<sup>+</sup>], 322,1[85, (STX291+H)<sup>+</sup>], 252,1[50, (<sup>79</sup>M-<sup>79</sup>Br-triazol)<sup>+</sup>]; (FAB-): 552,0[60, (<sup>79</sup>M+NBA)], 475,3[32, (STX291+H+NBA)], 398,1 [100, (<sup>79</sup>M-H)]; EMAR (FAB+) 400,04045 C<sub>17</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requiere 400,04091, (FAB+) 322,12936 C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> requiere 322,13040.

35 Éster 2-bromo-4-{2-[(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]etoxi}fenílico del ácido sulfámico (STX301) y éster 4-{2-[(4-cianofenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]etoxi}fenílico del ácido sulfámico (STX292) (LWO02090)



A una disolución en agitación de LWO02089 (289 mg, 699,5  $\mu\text{mol}$ ) en N,N-dimetilacetamida anhidra (DMA, 10 ml) se le añadió a temperatura ambiente una disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (aproximadamente 0,59 M, 4,7 ml) y se agitó la mezcla resultante bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. Entonces se añadió acetato de etilo (100 ml) a la mezcla de reacción y se lavó la fase orgánica que se separó con salmuera (100 ml, 4 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un residuo esponjoso de color blanco (347 mg). Se filtró este producto en bruto en acetato de etilo a través de una columna corta de sílice y el filtrado combinado tras evaporación dio LWO02090 como un residuo esponjoso de color blanco (310 mg, 646,8  $\mu\text{mol}$ , 92,5%);  $R_f$  0,29 (acetato de etilo), compárese con 0,35 (S.M.);  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4,14 (~ 0,4H, t, J 4,6-5,1 Hz, CH<sub>2</sub>N de STX292), 4,17 (~ 1,6H, t, J 4,7 Hz, CH<sub>2</sub>N de STX301), 4,27 (2H, t, J 3,9-4,6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N de STX292 y STX301), 6,68 (2H, AA'BB' de STX292 y STX301), 6,91-6,99 (~ 1,2H, mezcla de AA'BB' y dd de STX292 y C6'-H de STX301), 7,18 (~ 0,4H, AA'BB' de STX292), 7,25 (0,8H, d, J 3,1 Hz, C2'-H de STX301), 7,37 (~ 0,8H, d, J 8,9 Hz, C5'-H de STX301), 7,75 (2H, AA'BB' de STX292 y STX301), 7,91 (~ 0,4H, s a, intercambiado con D<sub>2</sub>O, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> de STX292), 8,16 (~ 1,6H, s a, intercambiado con D<sub>2</sub>O, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> de STX301), 8,94 (~ 0,4H, s, C3''-H y C5''-H de STX292) y 8,99 (~ 1,6H, s, C3''-H y C5''-H de STX301) Esto implica que el producto contiene aproximadamente el 20% de STX292; EMBR (FAB+): 481,0[100, (<sup>81</sup>M+H)<sup>+</sup>], 401,1[73, (STX292+H)<sup>+</sup>], (FAB-): 631,1[35, (<sup>79</sup>M+NBA)], 477,1 [100, (<sup>79</sup>M-H)], 399,1[64, (STX292-H)]; EMAR (FAB+) 479,01430 C<sub>17</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S requiere 479,01371, (FAB+) 401,10349 C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S requiere 401,10320.

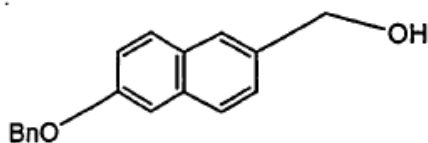
Éster bencilico del ácido 6-benciloxi-naftaleno-2-carboxílico (JRL01001)



20 A una suspensión en agitación de NaH (60%, 1,37 g, 34,3 mmol) en DMF (40 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió ácido 6-hidroxi-2-naftoico (3,0 g, 15,6 mmol). Se agitó la mezcla de color marrón resultante durante 30 min. antes de añadir bromuro de bencilo (5,99 g, 34,3 mmol). Tras agitar durante la noche, se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (4 x 100 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron dando el producto en bruto que tras fraccionamiento con cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 10:1) dio JRL01001 como un sólido de color blanco (4,3 g, 75%);  $R_f$  (hexano/acetato de etilo, 10:1) 0,42;  $\delta_H$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5,19 (2H, s), 5,41 (2H, s), 7,20-7,60 (12H, m), 7,74 (1H, d, J 8,6 Hz), 7,85 (1H, d, J 9,0 Hz), 8,06 (1H, dd, J 1,9 y 8,6 Hz) y 8,57 (1H, s);  $\delta_C$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 67,1 (t), 70,5 (t), 107,2 (d), 120,2 (d), 125,5 (s), 126,3 (d), 127,2 (d), 127,5 (d), 128,2 (s), 128,4 (d), 128,5 (d), 128,6 (d), 128,9 (d), 131,2 (d), 136,5 (s), 136,7 (s), 137,4 (s), 158,6 (s), 166,8 (s).

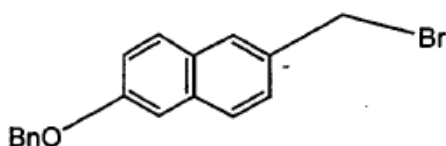
30 (6-Benciloxi-naftaleno-2-il)-metanol (JRL01003)





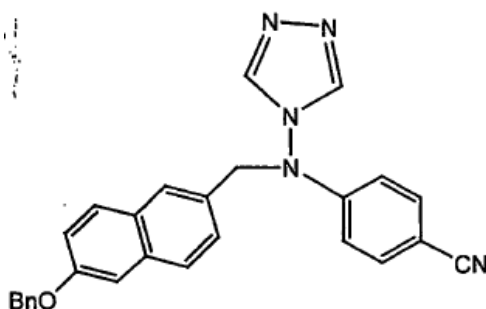
5 A una suspensión en agitación de  $\text{LiAlH}_4$  (240 mg, 6,0 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se le añadió una disolución de JRL01001 (1,99 g, 5,4 mmol) en THF. Tras 2 h de agitación, momento en el cual no se detectó material de partida mediante CCF, se evaporó la mezcla de reacción. Se trató el residuo obtenido con acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica resultante con disolución de cloruro de amonio diluida (50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó. Se recristalizó el producto en bruto así obtenido en etanol caliente dando JRL01003 como un sólido de color blanco (1,16 g, 81%); p.f. 138,0 -138,5°C;  $R_f$  0,26 (hexano/acetato de etilo, 2:1);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 1,82 (1H, t, J 5,9 Hz), 4,79 (2H, d, J 5,9 Hz), 5,16 (2H, s) y 7,20-7,80 (11H, m);  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 65,8 (t), 70,3 (t), 107,3 (d), 119,5 (d), 125,7 (d), 126,0 (d), 127,4 (d), 127,7 (d), 128,2 (d), 128,8 (d), 129,1 (s), 129,6 (d), 134,2 (s), 136,2 (s), 137,0 (s), 157,0 (s). Hallado: C 81,77, H 6,11;  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_2$  requiere C 81,79, H 6,10%.

2-Benciloxi-6-bromometil-naftaleno (JRL01006)



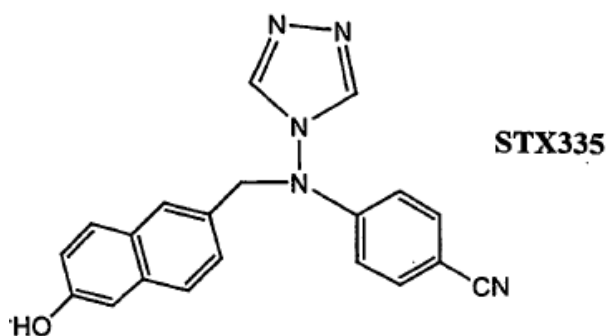
15 A una disolución en agitación de JRL01003 (1,29 g, 4,9 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (60 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió  $\text{PBr}_3$  (1,33 g, 4,9 mmol). Inicialmente se formó una suspensión de color blanco pero a continuación se convirtió en una mezcla de color amarillo pálido. Tras agitar la mezcla de reacción durante 2 h a 0°C y a temperatura ambiente durante 1 h, se vertió en hielo/agua. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron dando JRL01006 como un sólido de color blanco (1,51 g, 94%);  $R_f$  0,28 (hexano/acetato de etilo, 10:1);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4,65 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,10-7,30 (2H, m), 7,30-7,50 (6H, m) y 7,68-7,78 (3H, m); EMBR (FAB+) 327,9 [25, (M+H)<sup>+</sup>], 247 (45), 91,0 [100, (Bn)<sup>+</sup>].

20 4-[(6-Benciloxi-naftalen-2-ilmetil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (JRL01010)



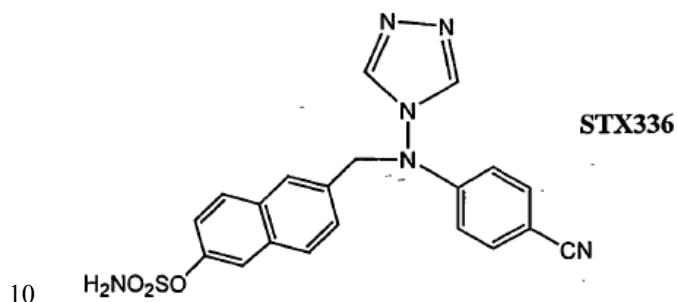
25 A una disolución en agitación de NaH (60%, 144 mg, 3,6 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió 4-([1,2,4]triazol-4-il-amino)benzonitrilo (LWO02023, 667 mg, 3,6 mmol) en DMF (10 ml). Inicialmente dio como resultado una suspensión/mezcla de color blanco pero a continuación se volvió de color naranja. Tras agitar a 40-50°C durante 1 h bajo nitrógeno, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se añadió JRL01006 (1,21 g, 3,7 mmol). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante la noche bajo nitrógeno y entonces se diluyó con diclorometano (100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (4 x 50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó dando JRL01010 como un sólido de color amarillo pálido (994 mg, 64%);  $R_f$  0,42 (acetato de etilo);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5,00 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,72 (2H, AA'BB'), 7,20-7,80 (13H, m) y 8,10 (2H, s); EMBR (FAB+) 432,1 [70, (M+H)<sup>+</sup>], 363,1 [50, (M-triazol)<sup>+</sup>], 247,1 (35), 91,0 [100, (Bn)<sup>+</sup>].

4-[(6-Hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (JRL01012, STX 335)



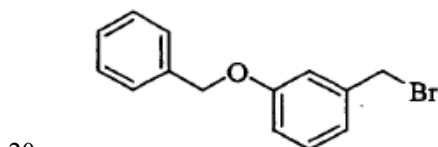
5 A una disolución en agitación de JRL01010 (906 mg, 2,1 mmol) en THF/MeOH (1:1, 180 ml) se le añadió Pd-C (10%, 250 mg). Tras agitar la suspensión bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante la noche, se filtró a través de Celite y se evaporó el filtrado dando un producto en bruto de color gris. Tras trituración en acetato de etilo caliente, se filtró el sólido de color gris resultante y se secó dando JRL01012 (STX335, 444 mg, 62%); p.f. 281 - 284°C;  $R_f$  0,26 (acetato de etilo);  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 5,18 (2H, s), 6,80 (2H, AA'BB'), 7,07 (2H, m), 7,34 (1H, d, J 8,2 Hz), 7,60-7,70 (3H, m), 7,76 (2H AA'BB'), 8,80 (2H, s) y 9,79 (1H, s); EMBR (FAB) 342,1 [100, (M+H) $^+$ ], 274,1 [37, (M+H-triazol) $^+$ ], 158,0 (25); EMAR (FAB+) 342,13594,  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}$  requiere 342,13549.

Éster 6-((4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino)-metilnaftalen-2-ílico del ácido sulfámico (JRL01014, STX 336)



10 A una disolución en agitación de JRL01012 (181 mg, 530  $\mu\text{mol}$ ) en DMA (2 ml) bajo nitrógeno se le añadió cloruro de sulfamilo (1,2 mmol). Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (30 ml). Entonces se lavó la fase orgánica con salmuera (4 x 30 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó dando JRL01014 (STX336, 189 mg, 85%) como un sólido de color blanco. Se recristalizó una cantidad de 70 mg de este sólido en acetona/hexano para obtener cristales de color blanco (40 mg); p.f. 125 - 127°C;  $R_f$  0,23 (acetato de etilo);  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 5,23 (2H, s), 6,80 (2H, AA'BB'), 7,42 (1H, dd, J 2,3 y 9,0 Hz), 7,55 (1H, dd a, J 8,6 Hz), 7,74-7,82 (3H, m), 7,85 (1H, s), 7,94 (2H, m), 8,04 (2H, s a,  $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{O}$ ) y 8,84 (2H, s); EMBR (FAB+) 421,1 [100, (M+H) $^+$ ], 352,0 [58, (M-triazol) $^+$ ], 341,1 (10), 236,0 (25), 158,0 (10); EMAR (FAB+) 421,10766,  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  requiere 421,10829.

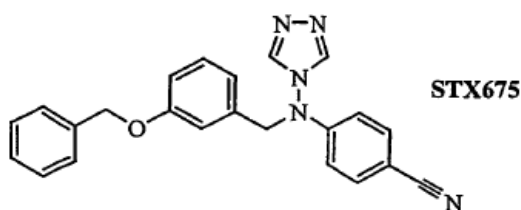
Bromuro de 3-benciloxibencilo (OBS01018)



Usando el procedimiento notificado por K. Thakkar *et al.*, J. Med. Chem., 1993, 36 (20), 2950.

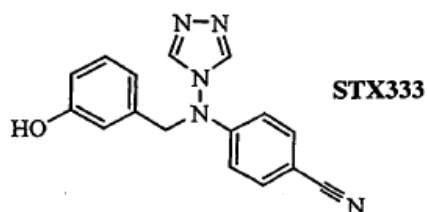
25 Se añadió tribromuro de fósforo (1,96 ml, 20,6 mmol) a una disolución de alcohol 3-benciloxibencilo (4,29 g, 20 mmol) en diclorometano anhidro (90 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h y entonces a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la reacción en hielo/agua (400 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se extrajo la disolución acuosa con  $\text{Et}_2\text{O}$  (5 x 100 ml) y se secó la disolución en éter combinada ( $\text{MgSO}_4$ ). La concentración a vacío dio un aceite de color amarillo claro que cristalizó tras reposar dando OBS01018 como agujas incoloras (4,93 g, 89%). CCF [ $\text{SiO}_2$ ,  $\text{EtOAc}$ - $n$ -hexano (1:1)]  $R_f$  = 0,9; p.f. 55 - 56°C [Bib. (éter de petróleo): 55°C];  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4,44 (2H, s), 5,05 (2H, s); 6,78 (1H, d, J = 2), 6,93 (1H, m), 7,22 (1H, t, J = 8), 7,40 (5H, m).

4-[(3-Benciloxibencilo)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01019, STX675)



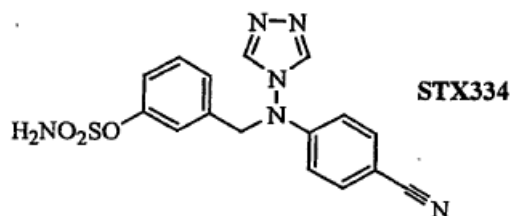
5 A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,22 g, 5,4 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (véase LWO02023) (1,0 g, 5,4 mmol) en DMF anhidra (4 ml) y se agitó la mezcla bajo un flujo positivo de nitrógeno seco durante 1 h. Entonces se trató la suspensión de color naranja-amarillo con una disolución de OBS01018 (1,57 g, 5,66 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un residuo que se recrystalizó en i-PrOH dando OBS01019 como un sólido de color blanco (0,58 g, 28%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,15 (fluorescencia azul a 254 nm); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,85 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,62 (2H, AA'BB'), 6,77 (1H, d, J = 7,8), 6,79 (1H, d, J = 2,4), 6,96 (1H, dd, J = 7,8, 2,4), 7,26 (1H, t, J = 7,8), 7,34 - 7,37 (5H, m), 7,57 (2H, AA'BB'), 8,04 (2H, s); CL-EM: t<sub>R</sub> = 6,81 min., M+H = 382 (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA de usando APCL, elución en gradiente: MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), de 100 mm); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), de 4,6 x 150 mm, MeOH/H<sub>2</sub>O 90:10) t<sub>R</sub> = 2,27 min. (pureza del 98%).

4-[(3-Hidroxi-bencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01022, STX333)



20 A una disolución de OBS01019 (0,4 g, 1,05 mmol) en THF-MeOH (1:1) (20 ml) se le añadió una suspensión espesa de Pd-C (10%, 0,24 g, 2,26 mmol) en THF (2 ml) y se agitó la suspensión bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 21 h. Se filtró la suspensión a través de Celite y se concentraron los filtrados combinados a vacío dando un residuo de color marrón que solidificó tras reposar. La recrystalización en EtOH dio OBS01022 (STX333) como un sólido de color blanco (0,27 g, 88%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,6; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 4,97 (2H, s), 6,68 (2H, d, AA'BB'), 6,72 - 6,75 (3H, m), 7,11 (1H, m), 7,76 (2H, AA'BB'), 8,77 (2H, s), 9,49 (1H, bs). EM (FAB+) = 292 (M+H, 100%), 223 (M+H-triazol, 42); EM acc. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O (requerido, 292,1192; hallado, 292,1198); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), de 4,6 x 150 mm, MeOH/H<sub>2</sub>O 70:30) t<sub>R</sub> = 2,22 min. (pureza del 92%).

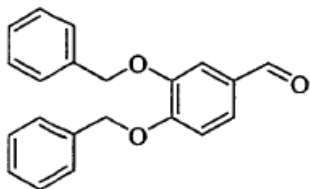
4-[(3-O-Sulfamoilbencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01030, STX334)



30 A una disolución helada de OBS01022 (100 mg, 340 μmol) en DMA (2 ml) se le añadió cloruro de sulfamoilo (tolueno en disolución 0,59 M, 1,2 ml, 0,69 mmol) en DMA (2 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (30 ml) y se lavó con salmuera (3 x 100 ml). Se secó la disolución orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando un residuo incoloro que solidificó tras reposar. La recrystalización en acetona-éter de petróleo (40-60) dio OBS01030 (STX334) como un sólido incoloro (0,06 g, 47%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,55; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 5,11 (2H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,6), 7,20 - 7,27 (3H, m), 7,40 (1H, t, J = 7,8), 7,77 (2H, d, J = 8,6), 7,98 (2H, s), 8,81 (2H, s). EM (FAB+) = 371 (M+H, 100%), 302 (M+H-triazol, 28); EM acc. para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> (requerido, 371,0946; hallado, 371,0926); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna

“Symmetry” de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu$ m), de 4,6 x 150 mm, MeOH / H<sub>2</sub>O 70:30)  $t_R$  = 2,13 min. (pureza del 99%).

3,4-Bis(benciloxi)benzaldehído (OBS01058)

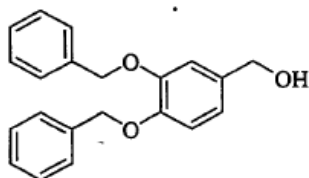


- 5 Usando el procedimiento notificado por A. F. Barrero *et al.*, *Tetrahedron*, 1998, 54, 5635.

A una suspensión de 3,4-dihidroxibenzaldehído (6,9 g, 50 mmol) y carbonato de potasio (14,5 g) en acetona (150 ml) se le añadió bromuro de bencilo (11,96 ml, 101 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 15 h. Se enfrió la reacción y se eliminó el disolvente a vacío dando un residuo de color marrón claro. Se volvió a disolver el residuo en Et<sub>2</sub>O (200 ml), se lavó con agua (3 x 200 ml) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un sólido de color amarillo pálido que se recristalizó en EtOH dando OBS01058 como un polvo de color blanco (13,84 g, 87%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f$  = 0,7; p.f. 93 - 94°C [Bib. (EtOH): 93 - 94°C]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 5,22 (2H, s), 5,28 (2H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,4), 7,30 - 7,48 (10H, m), 7,51 (1H, d, J = 2), 7,55 (1H, dd, J = 2, 8,4), 9,81 (1H, s).

10

Alcohol 3,4-bis(benciloxi)bencilico (OBS01060)

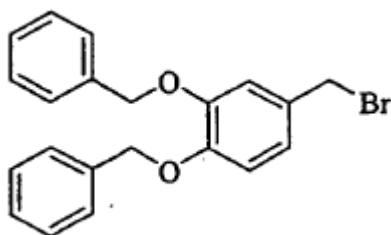


- 15 Referencia: L. Lisowski *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2001, 11(16), 2205.

A una disolución de OBS01058 (3,18 g, 10 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (378 mg, 10 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se extinguió la reacción con adición cuidadosa de agua (¡PRECAUCIÓN!), se filtró a través de Celite y se concentró a vacío dando un aceite de color amarillo. Se recristalizó el aceite en MeOH dando OBS01060 como agujas incoloras (2,97 g, 93%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f$  = 0,45; p.f. 65 - 67°C [Bib. (MeOH): 65 - 66°C]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,58 (2H, d, J = 5), 5,16 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,86 (1H, dd, J = 2, 8,2), 6,91 (1H, d, J = 8,2), 7,00 (1H, d, J = 2), 7,29 - 7,39 y 7,43 - 7,47 (10H, m), señal de OH demasiado ancha para observarse.

20

Bromuro de 3,4-bis(benciloxi)bencilo (OBS01061)

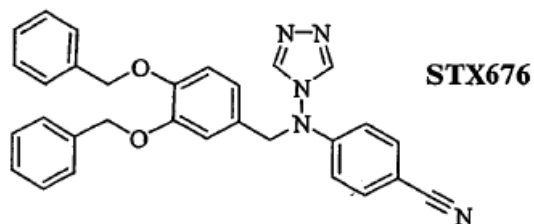


- 25 Referencia: K. Thakkar *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1993, 36(20), 2950.

Se añadió tribromuro de fósforo (0,98 ml, 10,3 mmol) a una disolución de OBS01060 (3,20 g, 10 mmol) en DCM anhidro (45 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h y entonces a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la reacción en agua con hielo (200 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se extrajo la disolución acuosa con Et<sub>2</sub>O (5 x 50 ml) y se secó la disolución en éter combinada (MgSO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un aceite incoloro que solidificó tras reposar dando OBS01061 como un sólido de color blanco (3,10 g, 78%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f$  = 0,89; p.f. 72 - 75°C [Bib: 72 - 75°C]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,53 (2H, s), 5,15 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,83 (1H, dd, J = 2, 8,2), 6,90 (1H, d, J = 8,2), 6,99 (1H, d, J = 2), 7,52 (10H, m).

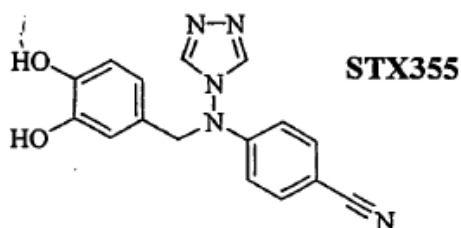
30

4-[(3,4-Bis(benciloxi)bencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01066, STX676)



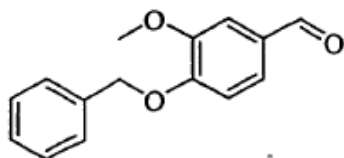
A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,22 g, 5,4 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (1,0 g, 5,4 mmol) en DMF anhidra (4 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 1 h. Entonces se trató la suspensión de color naranja-amarillo con una disolución de OBS01061 (2,07 g, 5,67 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un residuo que se recrystalizó en EtOH dando OBS01066 (STX676) como un sólido de color blanquecino (1,66 g, 63%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,1 (fluorescencia azul a 254 nm); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 4,92 (2H, s), 5,06 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,72 - 6,76 (3H, m); 6,94 (1H, d, J = 8,2), 7,01 (1H, d, J = 2,2), 7,28 - 7,42 (10H, m), 7,74 (2H, AA'BB'), 8,65 (2H, s). EM (FAB+) 488 (M+H, 45%), 419 (M+H-triazol, 21), 91 (Bn, 100%); EM acc. para C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (requerido, 488,2096; hallado, 488,2087); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA usando APCI), t<sub>R</sub> (elución en gradiente : MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), de 100 mm) = 7,68 min. (M+H = 488); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), de 4,6 x 150 mm, MeOH/H<sub>2</sub>O 90:10) t<sub>R</sub> = 2,43 min. (pureza del 98%).

4-[(3,4-Bis(hidroxi)benzil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01067, STX355)



A una disolución de OBS01066 (0,98 g, 2,01 mmol) en THF-MeOH (1:1) (20 ml) se le añadió una suspensión espesa de Pd-C (10%, 0,10 g) en THF (2 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 24 h. Se filtró la suspensión a través de Celite y se concentraron los filtrados combinados a vacío dando un residuo de color marrón. La recrystalización en MeOH dio OBS01067 (STX355) como un sólido de color blanco (0,14 g, 21%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,6; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 4,84 (2H, s), 6,50 (1H, d, J = 8,2), 6,62 (2H, m), 6,75 (2H, AA'BB'), 7,75 (2H, AA'BB'), 8,68 (2H, s); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA usando APCI), t<sub>R</sub> (elución en gradiente : MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), de 100 mm) = 7,68 min. (M+H = 488); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C 18 (empaquetamiento: 3,5 μm), de 4,6 x 150 mm, MeOH / H<sub>2</sub>O 70:30) t<sub>R</sub> = 3,02 min. (pureza del 99%).

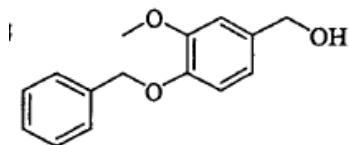
3-Metoxi-4-benciloxibenzaldehído (OBS01056)



Usando el procedimiento notificado por A. I. Meyers *et al.*, Heterocycles, 1989, 295.

A una disolución de vainillina (7,7 g, 50,67 mmol) en EtOH (40 ml) se le añadieron carbonato de potasio (7,9 g, 57,35 mmol) y bromuro de bencilo (6,0 ml, 50,67 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la reacción a través de Celite y se concentraron los filtrados a vacío. Volvió a disolverse el residuo en DCM (250 ml), se lavó con NaOH acuoso (5% p/v, 2 x 100 ml) y se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La concentración a vacío y recrystalización del residuo obtenido en EtOH dio OBS01056 como un polvo de color blanco (11,16 g, 91%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,8; p.f. 63 - 64°C [Bib. (MeOH): 63 - 64°C]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,95 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,99 (1H, m), 7,33 - 7,45 (7H, m), 9,84 (1H, s).

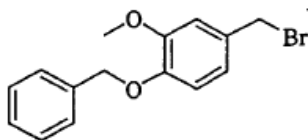
Alcohol 3-metoxi-4-benciloxibencilico (OBS01063)



Usando el procedimiento notificado por A. van Oeveran *et al.*, J. Org. Chem., 1994, 59 (20), 5999.

5 A una disolución de OBS01056 (5,0 g, 20,64 mmol) en DCM anhidro (25 ml) se le añadió una suspensión de borohidruro de sodio (0,97 g, 25,59 mmol) en MeOH (12 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se vertió la reacción en agua (50 ml) (**¡PRECAUCIÓN!**) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un residuo de color blanco. La recristalización en Et<sub>2</sub>O-éter de petróleo dio OBS01063 como agujas incoloras (4,91 g, 97%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,49; p.f. 72 - 74°C [Bib. (Et<sub>2</sub>O - éter de pet.): 72 - 73°C]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,74 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,7), 5,05 (2H, s), 5,08 (1H, t, J = 5,7, OH), 6,84 (1H, dd, J = 2, 8,2), 6,91 (1H, d, J = 8,2), 7,01 (1H, d, J = 2), 7,31 - 7,46 (5H, m).

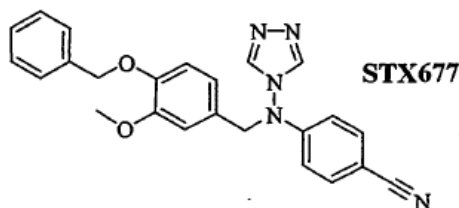
Bromuro de 3-metoxi-4-benciloxibencilo (OBS01070)



Adaptando el procedimiento notificado por A. van Oeveran *et al.*, J. Org. Chem., 1994, 59 (20), 5999.

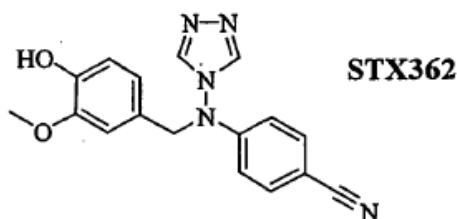
15 Se añadió tribromuro de fósforo (0,98 ml, 10,3 mmol) a una disolución de OBS01063 (2,44 g, 10 mmol) en DCM anhidro (20 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h y entonces a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la reacción en agua con hielo (400 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se extrajo la disolución acuosa con DCM (5 x 100 ml) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un residuo de color blanquecino que se recristalizó en n-hexano dando OBS01070 como agujas incoloras (2,52 g, 82%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,92; p.f. 73 - 74°C [Bib. (éter de pet.): 73°C]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,91 (3H, s), 4,49 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,81 (1H, d, J = 8,2), 6,88 (1H, dd, J = 8,2, 2), 6,94 (1H, d, J = 2), 7,28 - 7,44 (5H, m).

4-[(3-Benciloxi-4-metoxibencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01071, STX677)



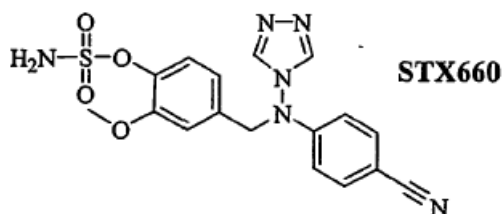
25 A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,22 g, 5,4 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (1,0 g, 5,68 mmol) en DMF anhidra (4 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 1 h. Entonces se trató la suspensión de color naranja-amarillo con una disolución de OBS01071 (1,66 g, 5,4 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 200 ml), salmuera (200 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un residuo que se recristalizó en i-PrOH dando OBS01071 (STX677) como un polvo de color blanquecino (769 mg, 35%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,15 (fluorescencia azul a 254 nm); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,80 (3H, s), 4,79 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,64 (1H, d, J = 2), 6,66 (1H, dd, J = 8,2, 2), 6,70 (2H, AA'BB'), 6,81 (1H, d, J = 8,2), 7,29 - 7,42 (5H, m), 7,59 (2H, AA'BB'), 8,06 (2H, s); EM (FAB+) = 412 (M+H, 100%), 343 (40), 275 (20), 227 (20); EM acc. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (requerido, 412,1779; hallado, 412,1773); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA usando APCL), t<sub>R</sub> (elución en gradiente : MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), de 100 mm) = 6,61 min. (M+H = 412); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), de 4,6 x 150 mm, MeOH/H<sub>2</sub>O 90:10) t<sub>R</sub> = 2,19 min. (pureza del 95%).

4-[(3-Hidroxi-4-metoxibencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01076, STX362)



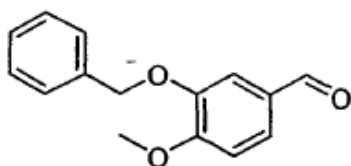
- A una disolución de OBS01071 (411 mg, 999  $\mu$ mol) en THF-MeOH (1:1) (20 ml) se le añadió una suspensión espesa de Pd-C (10%, 42 mg) en THF (2 ml) y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 48 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se concentraron los filtrados combinados a vacío dando un residuo de color marrón que solidificó tras reposar. La recristalización en i-PrOH dio OBS01076 (STX362) como un polvo incoloro (232 mg, 72%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,52; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,71 (3H, s), 4,90 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 7,8, 2), 6,65 (1H, d, J = 7,8), 6,79 (2H, AA'BB'), 6,80 (1H, d, J = 2), 7,76 (2H, AA'BB'), 8,72 (2H, s), 9,06 (1H, s a, OH); EM (FAB+) = 322 (M+H, 100%), 253 (64); EM acc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (requerido, 322,1303; hallado, 322,1304); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu$ m), de 4,6 x 150 mm, MeOH/H<sub>2</sub>O 80:20) t<sub>R</sub> = 2,59 min. (pureza del 95%).

4-[(4-Metoxi-3-O-sulfamoilbencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01135, STX660)



- A una disolución helada de OBS01076 (100 mg, 310  $\mu$ mol) en DMA (10 ml) se le añadió cloruro de sulfamóilo (tolueno en disolución 0,69 M, 2,71 ml, se eliminó el tolueno a vacío (sin permitir que la temperatura del baño de agua superara 30°C) antes de la adición, 8,1 mmol) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la disolución orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando OBS01135 (STX660) como un residuo de color blanco que precipitó en disolución de EtOAc mediante la adición de n-hexano (40 mg, 32%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,52; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,77 (3H, s), 5,06 (2H, s), 6,76 (2H, AA'BB'), 6,89 y 6,91 (1H, dd, J = 8,2, 2,3), 7,08 (1H, d, J = 2,3), 7,23 (1H, d, J = 8,2), 7,78 (2H, AA'BB'), 7,95 (2H, s), 8,87 (2H, s); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA usando APCI), t<sub>R</sub> (elución en gradiente : MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu$ m), de 100 mm) = 4,29 min. (M+H = 401); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu$ m), de 4,6 x 150 mm, MeOH / H<sub>2</sub>O 80:20) t<sub>R</sub> = 3,95 min. (pureza del 88%).

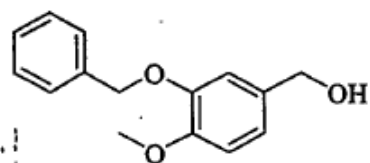
- 25 4-Metoxi-3-benciloxibenzaldehído (OBS01054)



Usando el procedimiento notificado por A. I. Meyers *et al.*, Heterocycles, 1989, 295.

- A una suspensión de isovainillina (7,7 g, 50,67 mmol) en agua (50 ml) se le añadió hidróxido de potasio (3,4 mmol) y se agitó la mezcla durante 0,25 h. Entonces se trató la disolución ahora homogénea con bromuro de bencilo (6,0 ml, 50,67 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 h. Se diluyó la reacción con DCM (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La concentración a vacío y la recristalización del residuo de color amarillo obtenido en EtOH dio OBS01054 como un polvo incoloro (11,28 g, 92%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,8; p.f. 62 - 63°C [Bib. (EtOH): 62°C]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,88 (3H, s), 5,17 (2H, s), 7,21 (1H, d, J = 8,2), 7,33 - 7,49 (6H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,2), 9,83 (1H, s).

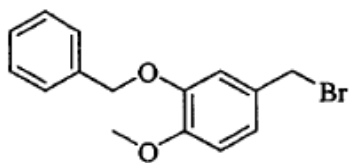
- 35 Alcohol 4-metoxi-3-benciloxibencilico (OBS01062)



Usando el procedimiento notificado por A. I. Meyers *et al.*, Heterocycles, 1989, 295.

5 A una disolución de OBS01054 (5,0 g, 20,64 mmol) en EtOH (60 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1,23 g, 32,40 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se calentó la reacción a reflujo durante 1 h, se enfrió y se decantó en cloruro de amonio acuoso (50% p/v, 250 ml) (¡PRECAUCIÓN!). Se extrajo la disolución acuosa con Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml), se lavó con salmuera (100 ml) y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un residuo de color blanco. La recristalización en EtOAc-éter de petróleo dio OBS01062 como agujas incoloras (4,91 g, 97%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,48; p.f. 73 - 74°C [Bib. (EtOAc-éter de pet.): 73°C]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,74 (3H, s), 4,39 (2H, d, J = 5,7), 5,05 (2H, s), 5,08 (1H, t, J = 5,7, OH), 6,84 (1H, dd, J = 2, 8,2), 6,91 (1H, d, J = 8,2), 7,01 (1H, d, J = 2), 7,33 - 7,49 (5H, m).

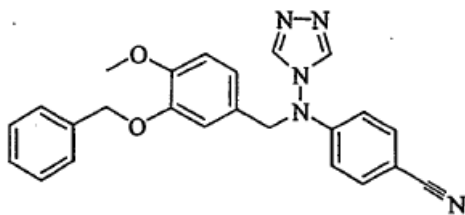
Bromuro de 4-metoxi-3-benciloxibencilo (OBS01068)



Usando el procedimiento notificado por A. I. Meyers *et al.*, Heterocycles, 1989, 295.

15 Se añadió tribromuro de fósforo (0,98 ml, 10,3 mmol) a una disolución de OBS01062 (2,44 g, 10 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h y entonces a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración a vacío dio un residuo de color blanquecino que se recristalizó en DCM-n-hexano dando OBS01068 como un polvo de color blanco (2,95 g, 96%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,9; p.f. 86 - 88°C [Bib. (DCM-hexano): 86 - 87°C]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,74 (3H, s), 4,39 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,83 (1H, dd, J = 2, 8,2), 6,90 (1H, d, J = 8,2), 7,01 (1H, d, J = 2), 7,30 - 7,47 (5H, m).

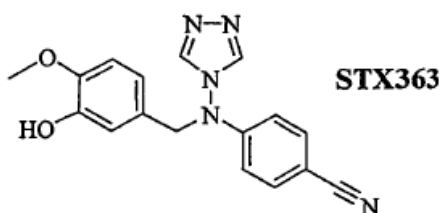
20 4-[(3-Benciloxi-4-metoxibencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01069)



25 A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 220 mg, 5,4 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (1,0 g, 5,68 mmol) en DMF anhidra (4 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 1 h. Entonces se trató la suspensión de color naranja-amarillo con una disolución de OBS01068 (1,66 g, 5,4 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 200 ml), salmuera (200 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un residuo que se recristalizó en EtOH dando OBS01069 como un polvo de color blanquecino (970 mg, 44%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,12 (fluorescencia azul a 254 nm); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,89 (3H, s), 4,72 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,59 (2H, AA'BB'), 6,62 (1H, d, J = 2), 6,64 (1H, dd, J = 7,8, 2), 6,79 (1H, d, J = 7,8), 7,28 - 7,34 (5H, m), 7,57 (2H, AA'BB'), 7,74 (2H, s); EM (FAB<sup>+</sup>) 412 (M<sup>+</sup>H, 100%), 343 (51), 227 (72); EM acc. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (requerido, 412,1776; hallado, 412,1774).

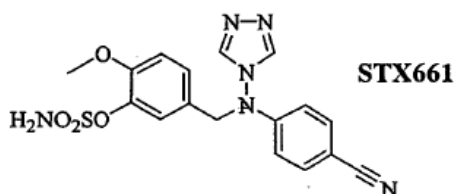
4-[(3-Hidroxi-4-metoxibencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01080, STX363)





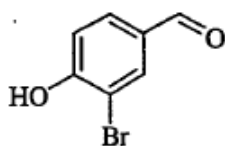
A una disolución de OBS01069 (411 mg, 999  $\mu$ mol) en THF-MeOH (1:1) (20 ml) se le añadió una suspensión espesa de Pd-C (10%, 42 mg) en THF (2 ml) y se agitó la suspensión bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 48 h. Se filtró la suspensión a través de Celite y se concentraron los filtrados combinados a vacío dando un residuo de color marrón. La recrystalización en i-PrOH dio OBS01080 (STX363) como un polvo de color blanco (164 mg, 51%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,52; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,711 (3H, s); 4,88 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 8,2, 1,95), 6,68 (1H, d, J = 1,95), 6,74 (2H, AA'BB'), 6,80 (1H, d, J = 8,2), 7,74 (2H, AA'BB'), 8,70 (2H, s), 9,00 (1H, s, OH); EM FAB+ 322 (M+H, 100%), 253 (61); EM acc. para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (requerido, 322,1304; hallado, 322,1304); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu$ m), de 4,6 x 150 mm, MeOH/H<sub>2</sub>O 90:10) t<sub>R</sub> = 2,03 min. (pureza del 99%).

4-[(4-Metoxi-3-O-sulfamoiibencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01137, STX661)



A una disolución helada de OBS01080 (100 mg, 310  $\mu$ mol) en DMA (10 ml) se le añadió cloruro de sulfamoiilo (tolueno en disolución 0,69 M, 2,71 ml, se eliminó el tolueno a vacío (sin permitir que la temperatura del baño de agua superara 30°C) antes de la adición, 8,1 mmol) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtO-Ac (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando OBS01137 (STX661) como un residuo incoloro que se precipitó en disolución de EtOAc mediante adición de n-hexano (40 mg, 32%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,53; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 3,77 (3H, s); 5,00 (2H, s), 6,79 (2H, AA'BB'), 7,06 (1H, d, J = 8,6), 7,12 y 7,14 (1H, dd, J = 8,2, 2,3), 7,27 (1H, d, J = 2), 7,77 (2H, AA'BB'), 7,94 (2H, s), 8,75 (2H, s); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA usando APCI), t<sub>R</sub> (elución en gradiente : MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN/H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN/H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu$ m), 100 mm) = 4,70 min. (M+H = 401); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C 18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu$ m), de 4,6 x 150 mm, MeOH/H<sub>2</sub>O 80:20) t<sub>R</sub> = 2,04 min. (pureza del 88%).

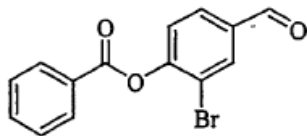
3-Bromo-4-hidroxibenzaldehído (OBS01057)



Adaptando el procedimiento notificado por S. Kelly *et al.*, Helv. Chim. Acta., 1989, 72, 594.

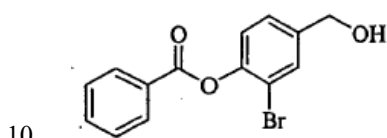
A una disolución helada de 4-hidroxibenzaldehído (30,0 g, 245,67 mmol) en AcOH glacial (120 ml) se le añadió bromo (12,6 ml, 257,61 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua (600 ml) y se extrajo con DCM (3 x 120 ml). Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con agua (600 ml), disolución de hidrogenocarbonato de sodio diluida (2 x 600 ml) y salmuera (600 ml). Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando un residuo de color marrón. La recrystalización en tolueno dio OBS01057 como un sólido cristalino de color rosa-marrón (26,3 g, 53%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,6; p.f. 124 - 126°C [Bib. (CHCl<sub>3</sub>): 125 - 126°C]; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,31 (1H, s, OH), 7,15 (1H, d, J = 8,8), 7,77 (1H, dd, J = 8,8, 2), 8,04 (1H, d, J = 2), 9,83 (1H, s, CHO).

3-Bromo-4-benzoiloxibenzaldehído (OBS01072)



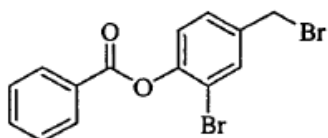
5 A una disolución de OBS01057 (8,0 g, 40,0 mmol) en EtOAc (100 ml) se le añadió  $\text{NEt}_3$  (5,58 ml, 40,0 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h. Entonces se añadió cloruro de benzoilo (4,64 ml, 40,0 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminó por filtración el  $\text{NEt}_3 \cdot \text{HCl}$  precipitado y se secó la disolución orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La concentración a vacío dio un residuo de color gris. La recristalización en EtOAc-éter de petróleo dio OBS01072 como un sólido de color amarillo (10,9 g, 89%). CCF [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f = 0,82$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7,50 (1H, d,  $J = 8,2$ ), 7,54, 7,56 y 7,58 (2H, tt,  $J = 7,4, 1,4$ ), 7,68, 7,70 y 7,71 (1H, tt,  $J = 7,4, 1,4$ ), 7,91 y 7,93 (1H, dd,  $J = 8,2, 1,8$ ), 8,20 (1H, d,  $J = 1,8$ ), 8,24 y 8,27 (2H, dt,  $J = 8,2, 1,4$ ), 9,98 (1H, s, CHO).

Alcohol 3-bromo-4-benzoiloxibencílico (OBS01074)



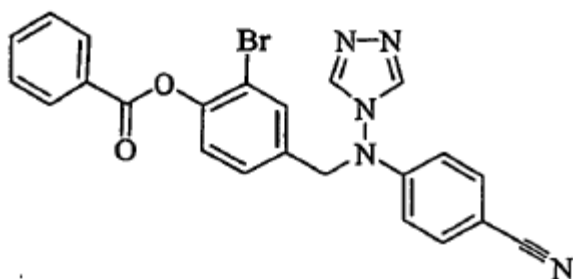
10 A una disolución de OBS01072 (6,10 g, 19,99 mmol) en THF anhidro (25 ml) se le añadió borohidruro de sodio (1,13 g, 29,99 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se extinguió la reacción con adición cuidadosa de agua (¡PRECAUCIÓN!), se filtró a través de Celite y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La concentración a vacío dio un aceite de color amarillento que cristalizó tras reposar. La recristalización en  $\text{Et}_2\text{O}$  dio alcohol 3-bromo-4-benzoiloxibencílico como agujas incoloras (5,89 g, 96%). CCF [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f = 0,5$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 4,71 (2H, s), 7,26 (1H, d,  $J = 8,2$ ), 7,36 (1H, dd,  $J = -8,2, 1,95$ ), 7,51, 7,53 y 7,55 (2H, tt,  $J = 8,2, 1,6$ ), 7,64 - 7,68 (2H, m), 8,24 (1H, t,  $J = 1,95$ ), 8,26 (1H, t,  $J = 1,95$ ).

Bromuro de 3-bromo-4-benzoiloxibencilo (OBS01089)



20 Se añadió tribromuro de fósforo (0,98 ml, 10,3 mmol) a una disolución de OBS01074 (3,07 g, 10,0 mmol) en diclorometano anhidro (45 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h y entonces a temperatura ambiente durante 1 h. Se vertió la reacción en agua con hielo (400 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se extrajo la disolución acuosa con dietil éter (5 x 100 ml) y se secó la disolución en éter combinada ( $\text{MgSO}_4$ ). La concentración a vacío dio un aceite de color amarillo. La purificación mediante cromatografía en columna por gravedad [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-éter de petróleo (1:7)] dio OBS01089 como agujas incoloras (3,22 g, 87%). CCF [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f = 0,87$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4,47 (2H, s), 7,27 (1H, d,  $J = 8,6$ ), 7,41 (1H, dd,  $J = 8,6, 2,3$ ), 7,52, 7,54 y 7,56 (2H, tt,  $J = 8,2, 1,56$ ), 7,66, 7,67 y 7,69 (1H, tt,  $J = 8,2, 1,56$ ), 7,70 (1H, d,  $J = 2,3$ ), 8,24 (1H, t,  $J = 1,2$ ), 8,26 (1H, t,  $J = 1,2$ ).

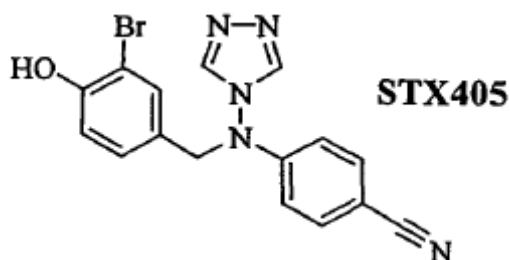
4-[(4-Benzoiloxi-3-bromobencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01131)



30 A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 220 mg, 5,4 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (1,0 g, 5,68 mmol) en DMF anhidra (4 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 1 h. Entonces se trató la suspensión de color naranja-amarillo con una disolu-

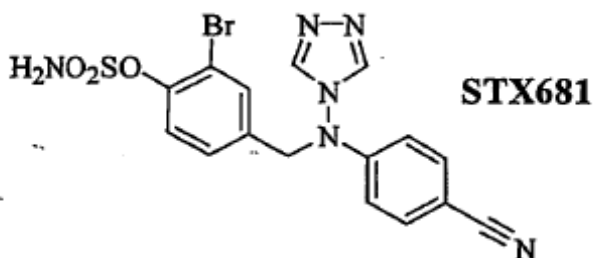
ción de OBS01089 (2,00 g, 5,4 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 200 ml), salmuera (200 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un residuo que se recrystalizó en i-PrOH dando OBS01131 como un sólido incoloro (1,99 g, 78%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc (100%)] R<sub>f</sub> = 0,5 (fluorescencia azul a 254 nm); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 5,14 (2H, s), 6,75 (1H, t, J = 2,7), 6,78 (1H, t, J = 2,7), 7,44 (2H, d, J = 8,2), 7,61 -7,66 (2H, m); 7,76 -7,80 (4H, m), 8,14 (1H, t, J = 2,7), 8,16 (1H, t, J = 2,7), 8,92 (2H, s); EM (FAB+) 474 (M, 100%), 405 (38); EM acc. para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Br (requerido, 474,0569; hallado, 474,0566).

4-[(3-Bromo-4-hidroxibencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01132, STX405)



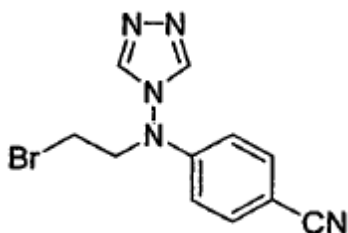
10 A una suspensión de OBS01131 (2,0 g, 4,22 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió hidróxido de potasio (1,42 g, 25,3 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h. Se eliminaron los disolventes a vacío y se ajustó el pH de la suspensión espesa alcalina a ~pH 6 - 7 mediante tratamiento con disolución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Se separó por filtración el precipitado incoloro, se lavó con un mínimo de agua fría y se sometió a ebullición en i-PrOH dando OBS01091 (STX405) como un polvo incoloro (1,20 g, 77%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,43; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 4,93 (2H, s), 6,77 (2H, AA'BB'), 6,85 (1H, d, J = 8,2), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 1,95), 7,41 (1H, d, J = 1,95), 7,76 (2H, AA'BB'), 8,76 (2H, s), 10,35 (1H, s a, OH); EM (FAB+) 370 (M, 100%), 301 (55), 260 (67), 242 (64); EM acc. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>5</sub>OBr (requerido, 370,0314; hallado, 370,0304); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), 4,6 x 150 mm, MeOH / H<sub>2</sub>O 94:6) t<sub>R</sub> = 2,73 min. (pureza del 96%).

20 [4-[(3-Bromo-4-O-sulfamoilbencil)(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (OBS01141, STX681)



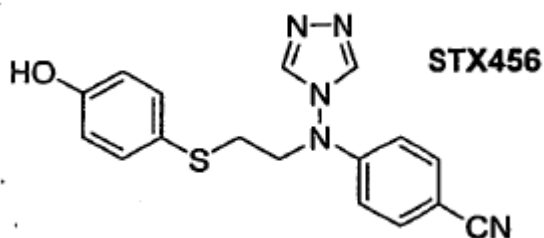
25 A una disolución helada de OBS01132 (500 mg, 1,35 mmol) en DMA (10 ml) se le añadió cloruro de sulfamoilo (disolución 0,69 M en tolueno, 11,7 ml, se eliminó el tolueno a vacío (sin permitir que la temperatura del baño de agua superara 30°C) antes de la adición, 8,1 mmol) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a vacío dando un residuo incoloro que se precipitó a partir de una disolución de EtOAc mediante adición de n-hexano (463 mg). Entonces se purificó el sólido de color blanco (200 mg) mediante cromatografía en columna por gravedad con elución en gradiente [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:4) - EtOAc (100%)] dando OBS01141 (STX681) como un sólido de color blanco (107 mg, 44% tras la cromatografía). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,42; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) 5,17 (2H, s), 6,80 (2H, AA'BB'), 7,50 (2H, s), 7,78 (1H, s), 7,84 (2H, AA'BB'), 8,38 (2H, s), 8,96 (2H, s); EM (FAB+) 412 (M+H, 100%), 343 (40), 275 (20), 227 (20); EM acc. para C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> (requerido, 412,1779; hallado, 412,1773); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detectores PDA usando APCI), t<sub>R</sub> (elución en gradiente: MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), 100 mm) = 5,52 min. (M+H = 448); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), 4,6 x 150 mm, MeOH / H<sub>2</sub>O 90:10) t<sub>R</sub> = 1,89 min. (pureza del 99%). La HPLC no puede diferenciar OBS01091 (STX 405) y OBS01141 (STX 681). CL-EM / <sup>1</sup>H-RMN indica que la muestra de OBS01141 (STX 681) [M+H] = 450 contiene aproximadamente el 6,66% de material de partida OBS01091 (STX 405) [M+H] = 371.

4-[(2-Bromo-etil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03031)



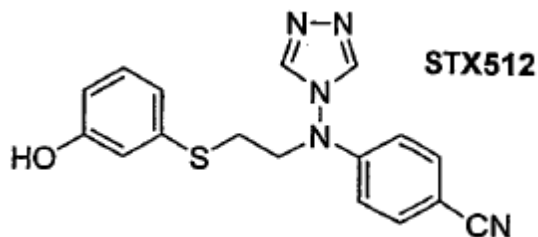
Se añadió hidruro de sodio (60%, 240 mg, 6,0 mmol) a una disolución de 4-([1,2,4]triazol-4-il-amino)-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMSO (25 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante 1 hora a esta temperatura y se añadió 1,2-dibrometano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadió acetato de etilo (100 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se extrajo con agua (dos veces 100 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua < 30°C). Se mezcló el aceite de color naranja resultante con dietil éter (100 ml) y se filtró a través de una capa de sílice (aproximadamente 5 cm). Se lavó la sílice con más dietil éter (aproximadamente 100 ml) para eliminar el exceso de 1,2-dibromoetano; se lavó el producto en bruto de la sílice con acetona (120 ml). Se concentró la disolución en acetona a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 628 mg (43%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  3,61 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz), 7,74 (d, 9,0 Hz, 2H), 8,97 (s, 2H). EMBR (FAB+): 292,0 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

4-[[2-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02137, STX456)



Se agitó una mezcla de 4-[(2-bromo-etil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03031, 146 mg, 0,50 mmol), 4-hidroxitiofenol (126 mg, 1,0 mmol) y carbonato de potasio (138 mg, 1,0 mmol) en DMF (10 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el residuo en metanol. Rendimiento: 116 mg (69%), cristales incoloros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  2,99 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,93 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,48 (d, = 9,0 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,89 (s, 2H), 9,66 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  30,62, 53,07, 102,92, 113,36, 116,86, 119,59, 122,71, 134,07, 134,49, 144,07, 151,17, 157,83. EMBR (FAB+): 338,2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). Hallado: C 60,6, H 4,57, N 20,6%; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS (337,4) requiere C 60,52, H 4,48, N 20,76%.

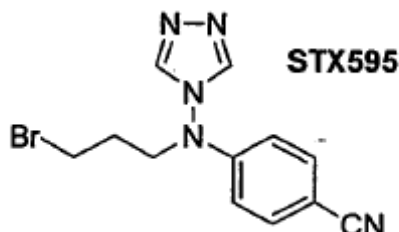
4-[[2-(3-Hidroxi-fenilsulfanil)-etil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02149, STX512)



Se agitó una mezcla de 4-[(2-bromo-etil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02148=CAB03031, 146 mg, 0,50 mmol), 3-(terc-butil-dimetilsiloxi)-tiofenol (240 mg, 1,0 mmol) y carbonato de potasio (276 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) durante 48 horas a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el residuo en metanol. Rendimiento: 93 mg (55%), cristales incoloros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  3,14 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,02 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,62 (ddd, J = 7,8, 2,0, 0,8 Hz, 1H), 6,70-6,72 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 7,8, 7,8, 1H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,94 (s, 2H), 9,60 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  29,53, 52,46, 102,38, 112,86, 113,57, 115,36, 119,00, 130,11, 133,94,

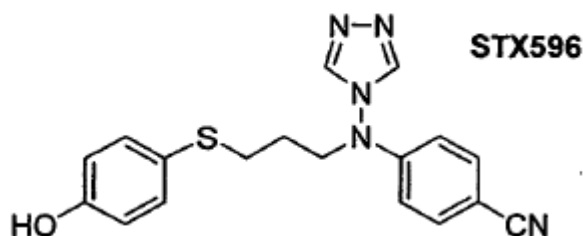
135,82, 143,50, 150,71, 157,90, 169,59. EMBR (FAB+): 338,2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). Hallado: C 60,6, H 4,53, N 20,8%; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>OS (337,4) requiere C 60,52, H 4,48, N 20,76%.

4-[(3-Bromo-propil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02180, STX595)



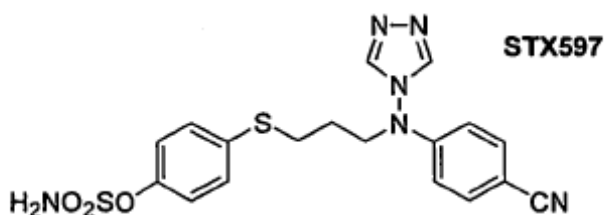
- 5 Se añadió hidruro de sodio (60%, 240 mg, 6,0 mmol) a una disolución de 4-[(1,2,4)triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMSO (25 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante 1 hora a esta temperatura y se añadió 1,3-dibromopropano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadió acetato de etilo (100 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se extrajo con agua (dos veces 100 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua < 30°C). Se mezcló el aceite de color naranja resultante con dietil éter (100 ml) y se filtró a través de una capa de sílice (aproximadamente 5 cm). Se lavó la sílice con más dietil éter (aproximadamente 100 ml) para eliminar el exceso de 1,3-dibromopropano, se lavó el producto en bruto de la sílice con acetona (120 ml). Se concentró la disolución en acetona a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 792 mg (52%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) □□ 2,01 (tt, J = 7,0, 6,6 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 9,02 (s, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) □□ 30,38, 32,13, 52,72, 103,17, 113,83, 119,74, 134,63, 144,14, 151,65. EMBR (FAB+): 306,0 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

4-[[3-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-propil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB0182, STX596)



- 20 Se agitó una mezcla de 4-[(2-bromo-propil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02180, 146 mg, 0,50 mmol), 4-hidroxi-tiofenol (240 mg, 1,0 mmol) y carbonato de potasio (276 mg, 2,0 mmol) en DMF (10 ml) durante 48 horas a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo, R<sub>f</sub>: 0,31) dando un aceite de color amarillo, que se cristalizó en metanol. Rendimiento: 211 mg (60%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) □□ 1,64 (tt, J = 7,0,7,0 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,96 (s, 2H), 9,59 (s, 1H, -OH). EMBR (FAB+): 352,1 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

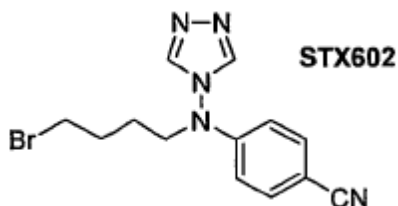
Éster 4-[[3-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-propilsulfanil]-fenílico del ácido sulfámico (CAB02184, STX597)



- 30 Se concentró una disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (3 ml, 0,7 M, 2,1 mmol) a presión reducida (temperatura del baño de agua de 30°C) hasta aproximadamente un volumen de 0,5 ml. Se enfrió el residuo hasta 0°C (baño de hielo)

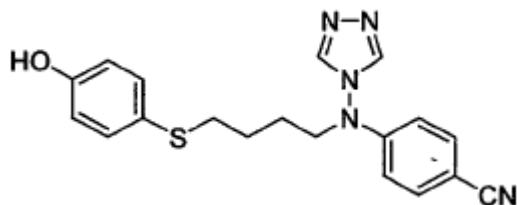
5 y se añadió N,N-dimetilacetamida (5 ml). Se añadió 4-[[3-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-propil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02182, 140 mg, 0,40 mmol) a la disolución incolora y se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) a la disolución, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de acetona y se precipitó mediante la adición de hexano. Se separó por filtración el precipitado y se secó a alto vacío. Rendimiento: 139 mg (81%), polvo de color amarillo claro.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\square$ = 1,74 (tt, J = 7,0, 7,0 Hz, 2H), 3,97 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,03 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 9,00 (s, 2H). EMBR (FAB+): 431,1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

4-[(4-Bromo-butil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03001,STX602)



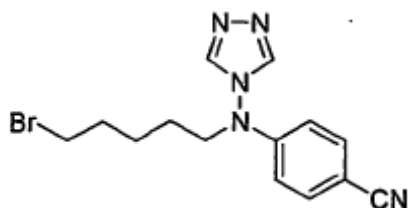
15 Se añadió hidruro de sodio (60%, 240 mg, 6,0 mmol) a una disolución de 4-[[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMSO (25 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante 1 hora a esta temperatura y se añadió 1,4-dibromobutano (5 ml, aproximadamente 42 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadió acetato de etilo (100 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se extrajo con agua (dos veces 100 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua < 30°C). Se mezcló el aceite de color naranja resultante con dietil éter (100 ml) y se filtró a través de una capa de sílice (aproximadamente 5 cm). Se lavó la sílice con más dietil éter (aproximadamente 100 ml) para eliminar el exceso de 1,4-dibromobutano; se lavó el producto en bruto de la sílice con acetona (120 ml). Se concentró la disolución en acetona a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 984 mg (61%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\square$ = 1,53-1,60 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 3,56 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,87 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,99 (s, 2H). EMBR (FAB+): 320,0 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

20 4-[[4-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-butil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03007)



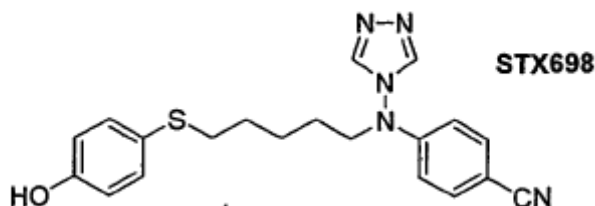
30 Se añadió carbonato de potasio (500 mg) a una disolución de 4-[[2-bromo-butil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03001, 384 mg, 1,2 mmol) y 4-hidroxi-tiofenol (227 mg, 1,8 mmol) en DMF (20 ml). Se agitó la mezcla durante 18 horas a t.a., se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se extrajo con agua (dos veces 30 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo,  $R_f$ : 0,30). Se disolvió el aceite resultante en una pequeña cantidad de acetato de etilo y se precipitó el producto mediante la adición de hexano. Rendimiento: 289 mg (66%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\square$ = 1,48-1,64 (m, 4H) 2,81 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,81 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,0, 2H), 8,94 (s, 2H), 9,56 (s, 1H,  $-\text{OH}$ ). EMBR (FAB+): 366,1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

35 4-[[5-Bromo-pentil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03005)



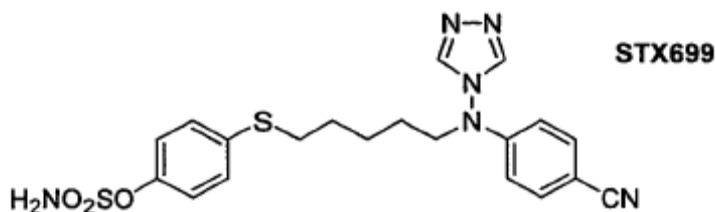
Se añadió hidruro de sodio (60%, 240 mg, 6,0 mmol) a una disolución de 4-([1,2,4]triazol-4-il-amino)-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMSO (25 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante 1 hora a esta temperatura y se añadió 1,5-dibromopentano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadió acetato de etilo (100 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se extrajo con agua (dos veces 100 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua < 30°C). Se mezcló el aceite de color naranja resultante con dietil éter (100 ml) y se filtró a través de una capa de sílice (aproximadamente 5 cm). Se lavó la sílice con más dietil éter (aproximadamente 100 ml) para eliminar el exceso de 1,5-dibromopentano. Se lavó el producto en bruto de la sílice con acetona (120 ml). Se concentró la disolución en acetona a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo) dando el compuesto del título como un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,01 g (60%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) □= 1,40-1,52 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 2H), 3,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,78-3,89 (m, 2H), 6,64 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,97 (s, 2H). EMBR (FAB+): 334,1 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

4-[[5-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-pentil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03014, STX698)



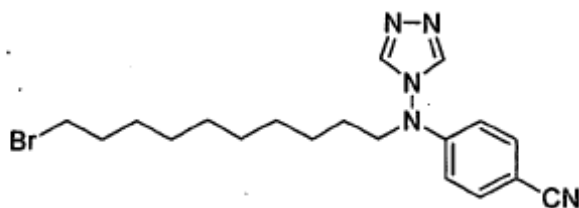
Se agitó una mezcla de 4-[(2-bromo-pentil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03005, 500 mg, 1,5 mmol), 4-hidroxi-tiofenol (378 mg, 3,0 mmol) y carbonato de potasio (414 mg, 3,0 mmol) en DMF (10 ml) durante 12 horas a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo, R<sub>f</sub>: 0,43). Se disolvió el aceite de color amarillo resultante en acetato de etilo y se precipitó mediante la adición de hexano dando un polvo de color amarillo claro. Rendimiento: 338 mg (59%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) □= 1,40-1,54 (m, 6H), 2,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,96 (s, 2H), 9,55 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) □= 25,66, 26,67, 29,35, 35,56, 53,86, 103,06, 113,89, 116,80, 119,84, 124,54, 133,39, 134,47, 144,09, 151,89, 157,26. EMBR (FAB+): 380,0 (100, [M+H]<sup>+</sup>). EMAR (FAB+) 380,15355 C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>5</sub>OS requiere 380,154507.

Éster 4-[[5-[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-pentilsulfanil]-fenílico del ácido sulfámico (CAB03025, STX699)



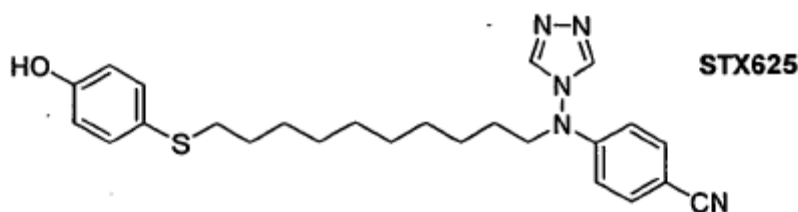
Se concentró una disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (3 ml, 0,7 M, 2,1 mmol) a presión reducida (temperatura del baño de agua de 30°C) hasta aproximadamente un volumen de 0,5 ml. Se enfrió el residuo hasta 0°C (baño de hielo) y se añadió N,N-dimetilacetamida (5 ml). Se añadió 4-[[3-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-pentil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03014, 95 mg, 0,25 mmol) a la disolución incolora y se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) a la disolución, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (dos veces 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de acetona y se precipitó mediante la adición de hexano. Se separó por filtración el precipitado y se secó a alto vacío. Rendimiento: 103 mg (90%), polvo de color amarillo claro. <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) □= 1,35-1,63 (m, 6H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75-3,85 (m, 2H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,99 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 8,96 (s, 2H). EMBR (FAB+): 459,1 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

4-[(10-Bromo-decil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03008)



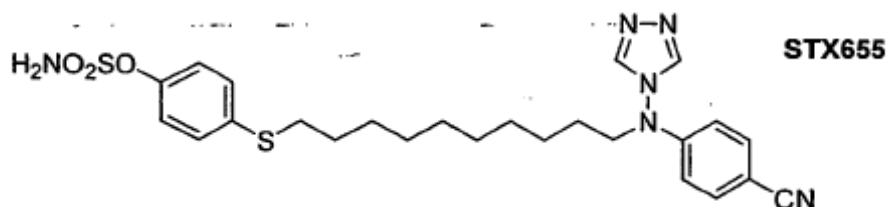
Se añadió hidruro de sodio (60%, 240 mg, 6,0 mmol) a una disolución de 4-([1,2,4]triazol-4-ilamino)-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMSO (25 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante 1 hora a esta temperatura y se añadió 1,10-dibromodecano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadió acetato de etilo (100 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se extrajo con agua (dos veces 100 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida (temperatura del baño de agua < 30°C). Se mezcló el aceite de color naranja resultante con dietil éter (100 ml) y se filtró a través de una capa de sílice (aproximadamente 5 cm). Se lavó la sílice con más dietil éter (aproximadamente 100 ml) para eliminar el exceso de 1,10-dibromodecano. Se lavó el producto en bruto de la sílice con acetona (120 ml). Se concentró la disolución en acetona a presión reducida y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo) dando el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido. Rendimiento: 132 g (65%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  = 1,16-1,40 (m, 14H), 1,76 (tt, J = 7,0, 7,0 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,95 (s, 2H).

4-[[10-(4-Hidroxi-fenilsulfanil)-decil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03011,STX625)



Se agitó una mezcla de 4-[(2-Bromo-decil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03008, 607 mg, 1,5 mmol), 4-hidroxi-tiofenol (378 mg, 3,0 mmol) y carbonato de potasio (414 mg, 3,0 mmol) en DMF (10 ml) durante 12 horas a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo, R<sub>f</sub>: 0,71). Se disolvió el sólido de color amarillo resultante en acetona y se precipitó mediante la adición de hexano dando un polvo de color amarillo claro. Rendimiento: 401 mg (59%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  = 1,16-1,52 (m, 16H), 2,76 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,97 (s, 2H), 9,53 (s, 1H, -OH). EMBR (FAB+): 450,2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). EMAR (FAB+) 450,23208 C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>5</sub>OS requiere 450,232758.

Éster 4-[[10-[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-decilsulfanil]-fenílico del ácido sulfámico (CAB03012, STX655)

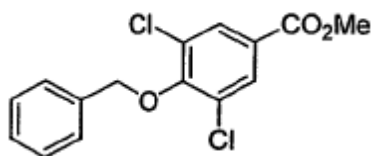


Se concentró una disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (3 ml, 0,7 M, 2,1 mmol) a presión reducida (temperatura del baño de agua de 30°C) hasta aproximadamente un volumen de 0,5 ml. Se enfrió el residuo hasta 0°C (baño de hielo) y se añadió N,N-dimetilacetamida (5 ml). Se añadió 4-[[10-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-decil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03011, 100 mg, 0,22 mmol) a la disolución incolora y se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) a la disolución, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (dos veces 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de acetona y se precipitó mediante la adición de dietil éter y hexano. Se separó por filtración el precipitado y se secó a alto vacío. Rendimiento: 104 mg (88%), polvo de color amarillo claro. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  = 1,20-1,41 (m, 14H), 1,56 (tt, J = 7,0 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 7,0 Hz, 2H),



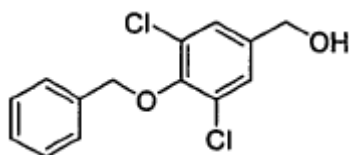
6,62 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,99 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 8,95 (s, 2H). EMBR (FAB+): 529,2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). EMAR (FAB+) 529,20425 C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> requiere 529,205558.

Éster metílico del ácido 4-benciloxi-3,5-dicloro-benzoico (CAB02115)



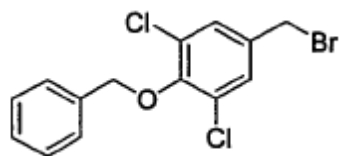
- 5 Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 3,5-dicloro-4-hidroxibenzoico (5,525 g, 25 mmol), bromuro de bencilo (5,13 g, 30 mmol) y carbonato de potasio (6,91 g, 50 mmol) en N,N-dimetilformamida (100 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción en hielo triturado (aproximadamente 300 g) y se extrajo el producto con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se recristalizó el residuo sólido en acetato de etilo y hexano. Rendimiento: 7,47 g (96%) de agujas finas de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □= 3,93 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5,12 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,54-7,58 (m, 2H), 8,01 (s, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □= 52,66, 75,12, 127,18, 128,41, 128,48, 129,79, 130,13, 135,57, 154,57, 164,39.

(4-Benciloxi-3,5-dicloro-fenil)-metanol (CAB02117)



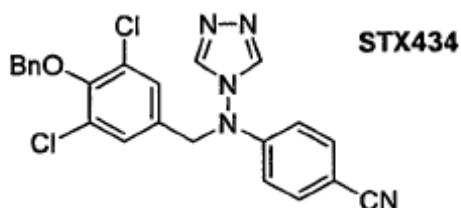
- 15 Se añadió lentamente una disolución de éster metílico del ácido 4-benciloxi-3,5-dicloro-benzoico (CAB02115, 7,20 g, 23,14 mmol) en THF (20 ml) con una jeringuilla a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,50 g, 39,5 mmol) en THF (40 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se extinguió cuidadosamente mediante la adición de disolución de hidróxido de sodio 2 N en agua. Tras 20 minutos de agitación el color de la mezcla cambió de gris a blanco. Se separó por filtración el precipitado de color blanco, se secó el filtrado sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el residuo en diclorometano/hexano. Rendimiento: 5,83 g (89%), polvo de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □= 1,85 (t, J = 5,9 Hz, 1H, -OH), 4,63 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 7,33 (s, 2H), 7,35-7,44 (m, 3H), 7,55-7,59 (m, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □= 64,05, 75,03, 127,36, 128,70, 128,75, 129,91, 136,39, 138,64, 150,32.

2-Benciloxi-5-bromometil-1,3-dicloro-benceno (CAB02118)



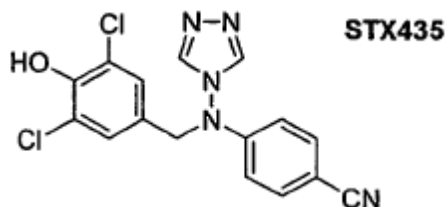
- 25 Se añadió tribromuro de fósforo (2 ml) a una disolución de (4-benciloxi-3,5-diclorofenil)-metanol (CAB02117, 5,50 g, 19,4 mmol) en diclorometano (80 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 2 h, se diluyó con dietil éter (150 ml), se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el residuo en diclorometano/hexano. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □= 4,39 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Br), 5,05 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 7,37 (s, 2H), 7,38-7,44 (m, 3H), 7,54-7,58 (m, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) □= 31,48, 75,39, 128,73, 129,68, 129,70, 129,72, 130,06, 135,46, 136,27, 151,23.

4-[(4-Benciloxi-3,5-dicloro-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02119, STX434)



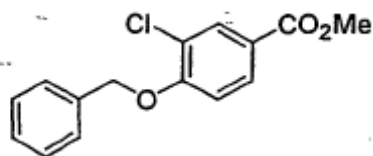
Se añadió hidruro de sodio (60%, 200 mg, 5,0 mmol) a una disolución de 4-([1,2,4]triazol-4-ilamino)-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMF (20 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante 1 h a esta temperatura y se añadió 2-benciloxi-5-bromometil-1,3-dicloro-benceno (CAB02118, 1,73 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadió acetato de etilo (75 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en 2-propanol (20 ml) y se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se separó por filtración el sólido de color blanco tras enfriar hasta temperatura ambiente y se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,76 g (78%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  = 5,00 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,36-7,44 (m, 3H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,50 (s, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,92 (s, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 55,94, 74,59, 102,96, 113,61, 118,80, 128,21, 128,27, 128,63, 128,81, 133,29, 133,75, 135,69, 143,13, 149,62, 150,88. EMBR (FAB+): 450,1 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

4-[(3,5-Dicloro-4-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02120, STX435)



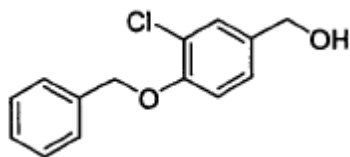
Se añadió paladio sobre carbón (100 mg, 10% de Pd) a una disolución de 4-[(4-benciloxi-3,5-dicloro-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02119, 1,13 g, 2,50 mmol) en MeOH/THF/EtOAc (30 ml / 30 ml / 40 ml). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado incoloro transparente a presión reducida. Se suspendió el residuo en 2-propanol (20 ml) y se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se separó por filtración el sólido de color blanco tras enfriar hasta temperatura ambiente y se secó a alto vacío. Rendimiento: 306 mg (34%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  = 4,97 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ar), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,31 (s, 2H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,85 (s, 2H), 10,29 (s, 1H, -OH). <sup>13</sup>C-RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 56,57, 103,76, 114,55, 119,69, 122,89, 128,14, 129,46, 134,58, 144,03, 149,46, 151,85. EMBR (FAB+): 360,0 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

Éster metílico del ácido 4-benciloxi-3-cloro-benzoico (CAB02121)



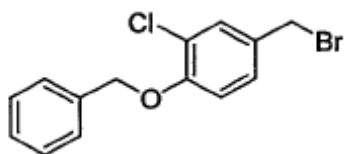
Se agitó una mezcla de éster metílico del ácido 3-cloro-4-hidroxibenzoico (4,665 g, 25 mmol), bromuro de bencilo (5,13 g, 30 mmol) y carbonato de potasio (6,91 g, 50 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se vertió la mezcla de reacción sobre hielo triturado (aproximadamente 300 g) y se extrajo el producto con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se precipitó mediante la adición de hexano. Rendimiento: 6,47 g (94%), polvo de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 3,90 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 5,23 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ar), 6,99 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31-7,48 (m, 5H), 7,89 (dd, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 2,3 Hz, 1H).

(4-Benciloxi-3-cloro-fenil)-metanol (CAB02127)



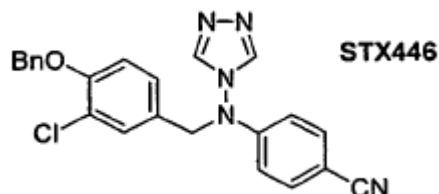
5 Se añadió lentamente una disolución de éster metílico del ácido 4-benciloxi-3-cloro-benzoico (CAB02121, 4,15 g, 15,0 mmol) en THF (30 ml) con una jeringuilla a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,0 g, 26,3 mmol) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se extinguió cuidadosamente mediante la adición de disolución de hidróxido de sodio 2 N en agua. Tras 20 minutos de agitación el color de la mezcla cambió de gris a blanco. Se separó por filtración el precipitado de color blanco, se secó el filtrado sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida dando un aceite incoloro, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 3,61 g (97%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,12 (s, 1H, -OH), 4,56 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 6,93 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,31-7,48 (m, 6H).

10 1-Benciloxi-4-bromometil-2-cloro-benceno (CAB02128)



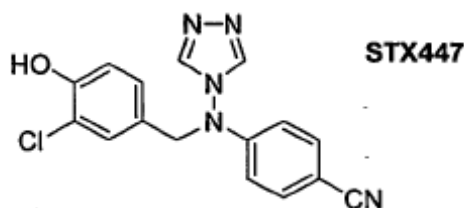
15 Se añadió tribromuro de fósforo (2 ml) a una disolución de (4-benciloxi-3-clorofenil)-metanol (CAB02127, 3,40 g, 13,7 mmol) en diclorometano (50 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 1 h, se diluyó con dietil éter (100 ml), se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida dando un sólido puro analítico, de color blanco. Rendimiento: 4,27 g (100%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,44 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Br), 5,17 (s, 2H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,31-7,48 (m, 6 H).

4-[(4-Benciloxi-3-cloro-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02129, STX446)



20 Se añadió hidruro de sodio (60%, 200 mg, 5,0 mmol) a una disolución de 4-[(1,2,4)triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMF (20 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante 1 hora a esta temperatura y se añadió 1-benciloxi-4-bromometil-2-cloro-benceno (CAB02128, 1,56 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadió acetato de etilo (75 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se lavó con agua (dos veces 100 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en 2-propanol (20 ml) y se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se separó por filtración el sólido de color blanco tras enfriar hasta temperatura ambiente y se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,38 g (66%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  = 4,99 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 6H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,81 (s, 2H). EMBR (FAB+): 416,1 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

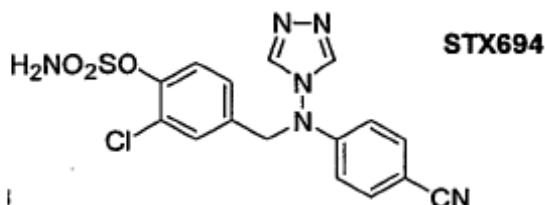
4-[(3-Cloro-4-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02130, STX447)



30

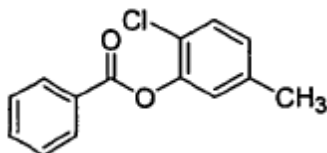
Se añadió paladio sobre carbón (50 mg, 10% de Pd) a una disolución de 4-[(4-benciloxi-3-cloro-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02129, 1,04 g, 2,50 mmol) en MeOH/THF/EtOAc (25 ml / 25 ml / 25 ml). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 18 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado incoloro transparente a presión reducida. Se suspendió el residuo en 2-propanol (20 ml) y se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se separó por filtración el sólido de color blanco tras enfriar hasta temperatura ambiente y se secó a alto vacío. Rendimiento: 484 mg (59%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  = 4,93 (s, 2H), 6,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,77 (s, 2H), 10,29 (s, 1H, -OH).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  = 56,87, 103,55, 114,48, 117,28, 119,73, 120,25, 126,72, 129,19, 130,91, 134,56, 144,02, 152,03, 153,50. EMBR (FAB+): 325,0 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

10 Éster 2-cloro-4-[[4-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-metil]-fenílico del ácido sulfámico (CAB03015, STX694)



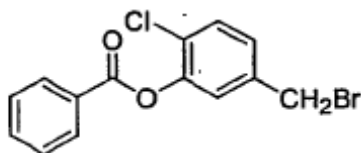
Se concentró una disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (3 ml, 0,7 M, 2,1 mmol) a presión reducida (temperatura del baño de agua de 30°C) hasta aproximadamente un volumen de 0,5 ml. Se enfrió el residuo hasta 0°C (baño de hielo) y se añadió N,N-dimetilacetamida (5 ml). Se añadió 4-[(3-cloro-4-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02130, 163 mg, 0,50 mmol) a la disolución incolora y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml) a la disolución, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de acetona y se precipitó mediante la adición de hexano. Se separó por filtración el precipitado y se secó a alto vacío. Rendimiento: 59 mg (29%), polvo de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  = 5,11 (s, 2H), 6,72 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,31 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 8,91 (s, 2H). EMBR (FAB+): 405,0 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). EMAR (FAB+) 405,05349  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  requiere 405,053663.

Éster 2-cloro-5-metil-fenílico del ácido benzoico (CAB02124)



25 Se añadió cloruro de benzoilo (3,51 g, 25 mmol) gota a gota a una disolución de 2-cloro-5-metilfenol (3,92 g, 27,5 mmol) y trietilamina (5 ml) en diclorometano (100 ml). Se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron dietil éter (200 ml) y agua (100 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo con NaOH 2 N (2 x 100 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se solidificó el aceite incoloro resultante en el congelador. Rendimiento: 5,82 g (94%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,38 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 7,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,64-7,7,7,70 (m, 1H), 8,22-8,28 (m, 2H).  $^{13}\text{C-RMN}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21,41, 123,97, 124,58, 128,07, 128,85, 129,15, 130,07, 130,55, 134,01, 138,38, 146,98, 164,51.

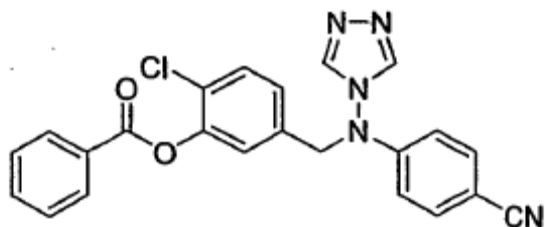
Éster 5-bromometil-2-cloro-fenílico del ácido benzoico (CAB02138)



35 Se calentó una mezcla de éster 2-cloro-5-metil-fenílico del ácido benzoico (CAB02124, 2,47 g, 10,0 mmol), N-bromo-succinimida (1,96 g, 11,0 mmol) y peróxido de benzoilo (10 mg) en tetracloruro de carbono (25 ml) a reflujo durante 1 hora (control con CCF). Tras enfriar hasta temperatura ambiente se añadieron agua (50 ml) y dietil éter (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano, 1:40, R<sub>f</sub>: 0,21). Rendimiento: 2,012 g (62%), aceite incoloro, que se solidificó tras algunas horas (contiene aproximadamente el 10% de éster 5-dibromometil-2-cloro-

fenílico del ácido benzoico).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,48 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ), 7,27 (dd,  $J$  = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,36 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,50-7,58 (m, 2H), 7,64-7,71 (m, 1H), 8,22-8,28 (m, 2H). EMBR (FAB+): 325,0 (81,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), 327,0 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

Éster 2-cloro-5-[[4-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]metil]-fenílico del ácido benzoico (CAB02139)

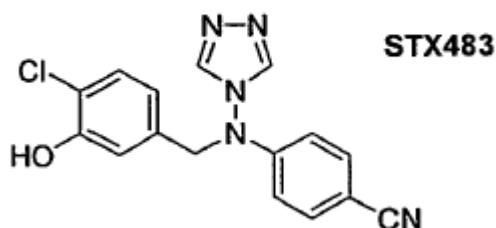


5

Se añadió hidruro de sodio (60%, 200 mg, 5,0 mmol) a una disolución de 4-([1,2,4]triazol-4-il-amino)-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMF (20 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante 1 hora a esta temperatura y se añadió éster 5-bromometil-2-cloro-fenílico del ácido benzoico (CAB02138, 1,63 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadió acetato de etilo (75 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc,  $R_f$ : 0,31) dando un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,773 g (82%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,93 (s, 2H), 6,66 (d, 9,0 Hz, 2H), 7,06 (dd,  $J$  = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,47-7,58 (m, 4H), 7,60-7,69 (m, 1H), 8,16-8,21 (m, 2H), 8,24 (s, 2H). EMBR (FAB+): 430,1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

10

15 4-[(4-Cloro-3-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02141, STX483)

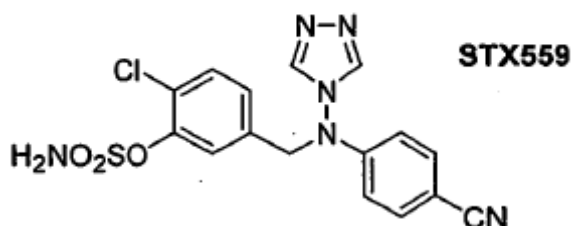


Se calentó una disolución de éster 2-cloro-5-[[4-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]metil]-fenílico del ácido benzoico (CAB02139, 1,13 g, 2,63 mmol) y metóxido de sodio (500 mg) en metanol (20 ml) y agua (5 ml) a reflujo durante 30 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se eliminó la mayor parte del disolvente a presión reducida y se añadió disolución concentrada de bicarbonato de sodio (20 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se sometió a reflujo el polvo blanco resultante en acetato de etilo (10 ml, el producto no se disolvió completamente). Tras enfriar hasta temperatura ambiente se separó por filtración el producto y se secó a alto vacío. Rendimiento: 412 mg (48%), polvo de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  = 4,97 (s, 2H), 6,71-6,75 (m, 3H), 6,84 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 1H), 7,75 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 8,76 (s, 2H), 10,21 (s, 1H,  $-\text{OH}$ ). EMBR (FAB+): 326,1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

20

25

Éster 2-cloro-5-[[4-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]metil]-fenílico del ácido sulfámico (CAB02176, STX559)

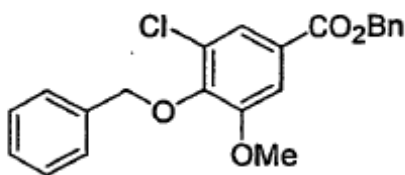


Se concentró disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (3 ml, 0,7 M, 2,1 mmol) a presión reducida (temperatura del baño de agua de 30°C) hasta aproximadamente un volumen de 0,5 ml. Se enfrió el residuo hasta 0°C (baño de hielo) y se añadió N,N-dimetilacetamida (5 ml). Se añadió 4-[(4-cloro-3-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo

30

(CAB02141, 200 mg, 0,614 mmol) a la disolución incolora y se agitó la mezcla durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml) a la disolución, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de acetona y se precipitó mediante la adición de dietil éter y hexano. Se separó por filtración el precipitado y se secó a alto vacío. Rendimiento: 136 mg (55%), polvo de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  = 5,11 (s, 2H), 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,25 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,32 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 8,82 (s, 2H). EMBR (FAB+): 87,0 (100), 404,9 (40,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). EMAR (FAB+): 405,05338  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  requiere 405,053663.

Éster bencílico del ácido 4-benciloxi-3-cloro-5-metoxi-benzoico (CAB02162)

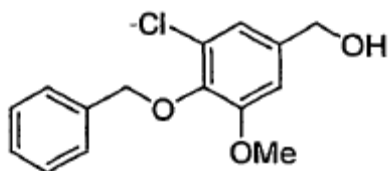


10

Se agitó una mezcla de ácido 5-cloro-vanílico (4,05 g, 20 mmol), bromuro de bencilo (8,55 g, 50 mmol) y carbonato de potasio (6,90 g, 50 mmol) en DMF (60 ml) a temperatura ambiente durante 18 horas. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml), se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el residuo en diclorometano/hexano. Rendimiento: 7,34 g (96%), agujas incoloras.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3,92 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 5,13 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 7,31-7,51 (m, 10H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H). EMBR (FAB+): 91,0 (100), 382,1 (15,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

15

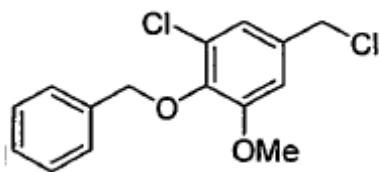
(4-Benciloxi-3-cloro-5-metoxi-fenil)-metanol (CAB02170)



Se añadió una disolución de éster bencílico del ácido 4-benciloxi-3-cloro-5-metoxi-benzoico (CAB02162, 3,83 g, 10,0 mmol) en THF (20 ml) gota a gota con una jeringuilla a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (500 mg, 13,15 mmol) en THF (30 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió NaOH 2 N (5 ml). Se agitó la mezcla durante otra hora, se separaron por filtración las sales de aluminio, se secó el filtrado sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se calentó el aceite resultante hasta 120°C a alto vacío en un aparato de destilación Kugelrohr para eliminar el alcohol bencílico durante 10 h. Se obtuvo el producto como un aceite de color amarillo claro y se usó sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 2,70 g (97%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,09 (2, 1H,  $-\text{OH}$ ), 3,86 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,56 (s, 2H), 5,02 (s, 2H), 6,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31-7,41 (m, 3H), 7,52-7,55 (m, 2H).

25

2-Benciloxi-1-cloro-5-clorometil-3-metoxi-benceno (CAB02174)

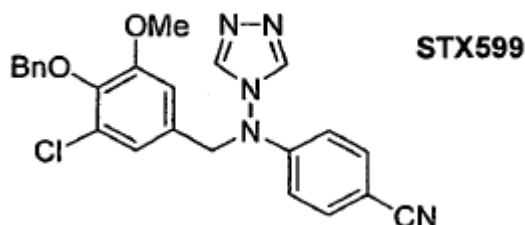


30

Se añadió cloruro de tionilo (2 ml) a la disolución de (4-benciloxi-3-cloro-5-metoxifenil)-metanol (CAB02170, 2,703 g, 9,7 mmol) en diclorometano (10 ml). Se agitó la disolución durante 1 h a temperatura ambiente, luego se añadieron dietil éter (50 ml) y agua (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con disolución conc. de bicarbonato de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (5 ml) y se preci-

pitó mediante la adición de hexano (aproximadamente 50 ml). Rendimiento: 2,730 g (95%), polvo de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 3,89 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,52 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,87 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,03 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,53-7,58 (m, 2H). EMBR (FAB+): 91,0 (100), 296,0 (17,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

4-[(4-Benciloxi-3-cloro-5-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02177, STX599)

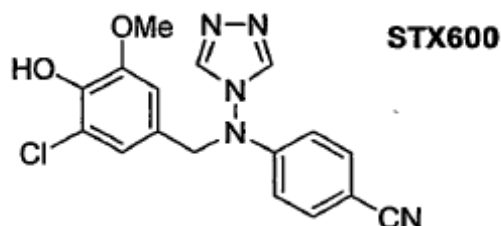


5

Se añadió hidruro de sodio (60%, 200 mg, 5,0 mmol) a una disolución de 4-[(1,2,4)triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMF (20 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante 1 h a esta temperatura y se añadió 2-benciloxi-1-cloro-5-clorometil-3-metoxibenceno (CAB02174, 1,49 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en 2-propanol (20 ml) y se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se separó por filtración el sólido de color blanco tras enfriar hasta temperatura ambiente y se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,76 g (79%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  = 3,78 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,80 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 6,52 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 6,89 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,61 (d,  $J$  = 9,0, 2H), 8,75 (s, 2H). EMBR (FAB+): 91,0 (100), 446,0 (65,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). EMAR (FAB+): 446,13840  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$  requiere 446,138378.

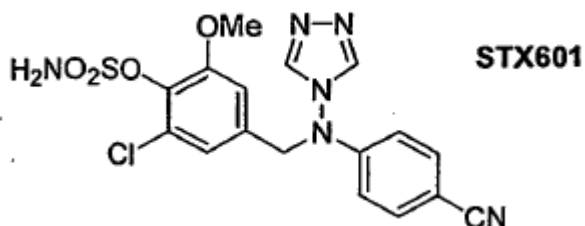
15

4-[(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02179, STX600)



Se añadió paladio sobre carbón (100 mg, 5% de Pd) a una disolución de 4-[(4-benciloxi-3-cloro-5-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02177, 1,34 g, 3,0 mmol) en etanol (60 ml) y THF (40 ml). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 24 h (monitoreado mediante CCF), luego se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Se secó el residuo a alto vacío. Rendimiento: 1,06 g (99%), polvo de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  = 3,77 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ), 4,92 (s, 2H), 6,79 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 6,81 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 6,85 (d,  $J$  = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 2H), 8,79 (s, 2H), 9,49 (s, 1H,  $-\text{OH}$ ). EMBR (FAB+): 356,0 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ), EMAR (FAB+): 356,09234  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{Cl}$  requiere 356,091428.

25 Éster 2-cloro-4-[[[4-ciano-fenil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-metil]-6-metoxi-fenílico del ácido sulfámico (CAB02181, STX601)

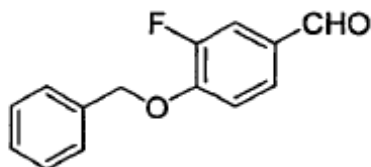


Se concentró una disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (3 ml, 0,7 M, 2,1 mmol) a presión reducida (temperatura del baño de agua de 30°C) hasta aproximadamente un volumen de 0,5 ml. Se enfrió el residuo hasta 0°C (baño de hielo) y se añadió N,N-dimetilacetamida (5 ml). Se añadió 4-[(3-cloro-4-hidroxi-5-metoxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02179, 212 mg, 0,596 mmol) a la disolución incolora y se agitó la mezcla durante 18 horas a tempera-

30

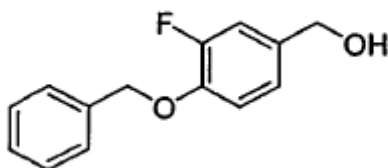
tura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml) a la disolución, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en una pequeña cantidad de acetona y se precipitó mediante la adición de hexano. Se separó por filtración el precipitado y se secó a alto vacío. Rendimiento: 219 mg (84%), polvo de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  = 3,78 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>), 6,74 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,98 (s, 2H, -NH<sub>2</sub>), 8,91 (s, 2H). EMBR (FAB+): 435,0 (100, [M+H]<sup>+</sup>). EMAR (FAB+): 435,06476 C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>SCI requiere 435,064228.

4-Benciloxi-3-fluoro-benzaldehído (CAB03016)



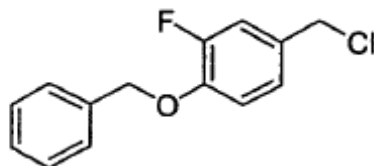
10 Se agitó una mezcla de 3-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (4,90 g, 35,0 mmol), bromuro de bencilo (6,84 g, 40,0 mmol, 4,80 ml) y carbonato de potasio (9,66 g, 70,0 mmol) en DMF (50 ml) durante 18 h a temperatura ambiente. Se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de decantación y se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se recrystalizó el residuo sólido de color blanco en diclorometano/hexano. Rendimiento: 7,65 g (95%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 5,24 (s, 2H), 7,12 (dd, J = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,34-7,48 (m, 5H), 7,59-7,66 (m, 2H), 9,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H, -CHO). EMBR (FAB+): 91 (100), 231,1 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

(4-Benciloxi-3-fluoro-fenil)-metanol (CAB03017)



20 Se añadió borohidruro de sodio (500 mg, 13,2 mmol) a una disolución de 4-benciloxi-3-fluoro-benzaldehído (CAB03016, 7,32 g, 31,8 mmol) en etanol (40 ml) y THF (40 ml) a 0°C. Se permitió que la disolución transparente e incolora se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 h a esta temperatura. Se añadieron acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml) a la disolución, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo sólido de color blanco en diclorometano y se precipitó mediante la adición de hexano. Se separó por filtración el polvo de color blanco y se secó a alto vacío. Rendimiento: 7,16 g (97%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 1,71 (s, 1H, -OH), 4,61 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 5,15 (s, 2H), 6,97 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 11,7, 1,9 Hz, 1H), 7,30-7,46 (m, 5H). EMBR (FAB+): 91 (100), 215,1 (40), 232,1 (100, [M]<sup>+</sup>).

1-Benciloxi-4-clorometil-2-fluoro-benceno (CAB03018)

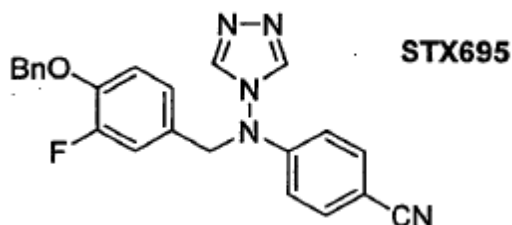


30 Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) a una disolución de (4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-metanol (CAB03017, 6,80 g, 29,28 mmol) en diclorometano (50 ml). Se agitó la disolución durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Entonces se añadieron dietil éter (100 ml) y agua (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con disolución conc. de bicarbonato de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (5 ml) y se precipitó mediante la adición de hexano (aproximadamente 50 ml). Se separó por filtración el precipitado y se secó a alto vacío. Rendimiento: 7,01 g (95%), polvo de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,



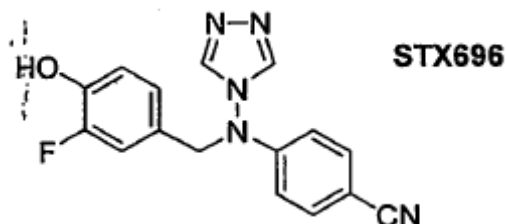
$\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 4,52$  (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 5,15 (s, 2H), 6,96 (dd,  $J = 8,2, 8,2$  Hz, 1H), 7,04-7,06 (m, 1H), 7,15 (dd,  $J = 11,7, 2,4$  Hz, 1H), 7,31-7,45 (m, 5H). EMBR (FAB+): 91 (100), 215,0 (10), 250,0 (16,  $[\text{M}]^+$ ).

4-[(4-Benciloxi-3-fluoro-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03019, STX695)



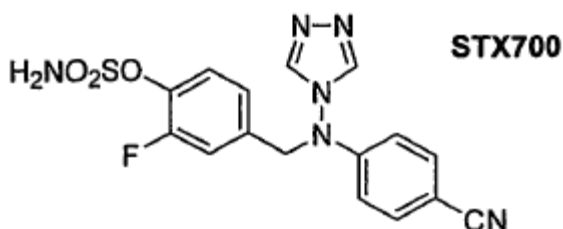
- 5 Se añadió hidruro de sodio (60%, 400 mg, 10,0 mmol) a una disolución de 4-([1,2,4]triazol-4-il-amino)-benzonitrilo (1,852 g, 10,0 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 h a esta temperatura y se añadió 1-benciloxi-4-clorometil-2-fluorobenceno (CAB03018, 2,51 g, 10,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadieron acetato de etilo (200 ml) y agua (50 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en 2-propanol (40 ml) y se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se separó por filtración el sólido de color blanco tras enfriar hasta temperatura ambiente y se secó a alto vacío. Rendimiento: 3:12 g (78%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta = 4,97$  (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,73 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 7,01 (dd,  $J = 8,2, 1,2$  Hz, 1H), 7,16 (dd,  $J = 8,6, 8,6$  Hz 1H), 7,21 (dd,  $J = 8,6, 2,4$  Hz, 1H), 7,30-7,44 (m, 5H), 7,75 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 8,80 (s, 2H). EMBR (FAB+): 400,1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). EMAR (FAB+): 400,15800  $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{OF}$  requiere 400,157364.

15 4-[(3-Fluoro-4-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03020, STX696)



- 20 Se disolvió 4-[(4-benciloxi-3-fluoro-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03019, 2,83 g, 7,09 mmol) en una mezcla de etanol (50 ml), THF, (50 ml) y acetato de etilo (50 ml) mediante calentamiento y se añadió paladio sobre carbón (150 mg, 5% de Pd). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 18 h, se filtró a través de un lecho de 3 cm de Celite y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en 2-propanol (30 ml), se calentó la mezcla a reflujo durante 5 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se separó por filtración el precipitado de color blanco y se secó a alto vacío. Rendimiento: 2,13 g (97%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta = 4,93$  (s, 2H), 6,75 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 1H), 7,76 (d,  $J = 9,0$  Hz, 2H), 8,77 (s, 2H), 9,95 (s, 1H, -OH).

Éster 4-[[4-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-metil]-2-fluorofenílico del ácido sulfámico (CAB03021, STX700)

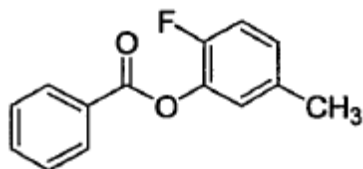


- 25 Se concentró una disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (3 ml, 0,7 M, 2,1 mmol) a presión reducida (temperatura del baño de agua de 30°C) hasta aproximadamente un volumen de 0,5 ml. Se enfrió el residuo hasta 0°C (baño de hielo) y se añadió N,N-dimetilacetamida (5 ml). Se añadió 4-[(3-fluoro-4-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03020, 220 mg, 0,71 mmol) a la disolución incolora y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml) a la disolución, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en ace-

tona (5 ml) y se precipitó mediante la adición de dietil éter. Se separó por filtración el precipitado y se secó a alto vacío. Rendimiento: 228 mg (83%), polvo de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  = 5,11 (s, 2H), 6,71 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,23 (dd, 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 8,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 2,1 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,28 (s, 2H,  $-\text{NH}_2$ ), 8,92 (s, 2H). EMBR (FAB+): 389,1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ). EMAR (FAB+): 389,08298  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_3\text{SF}$  requiere 389,083214.

5

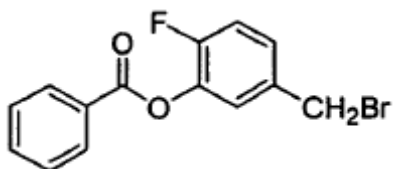
Éster 2-fluoro-5-metil-fenílico del ácido benzoico (CAB02145)



Se añadió cloruro de benzoílo (4,22 g, 30 mmol) gota a gota con una jeringuilla a una disolución de 2-fluoro-5-metilfenol (3,784 g, 30 mmol) y trietilamina (5 ml) en diclorometano (50 ml). Se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se añadieron dietil éter (200 ml) y agua (100 ml), se separó la fase orgánica y se extrajo con NaOH 2 N (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida dando un sólido de color blanco. Rendimiento: 6,601 g (96%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 2,36 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 7,01-7,12 (m, 3H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,63-7,68 (m, 1H), 8,19-8,23 (m, 2H). EMBR (FAB+): 231,1 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

10

Éster 5-bromometil-2-fluoro-fenílico del ácido benzoico (CAB02146)

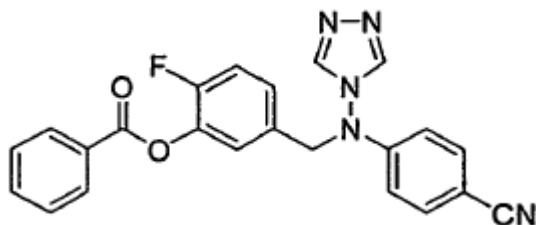


15

Se calentó una mezcla de éster 2-fluoro-5-metil-fenílico del ácido benzoico (CAB02145, 2,47 g, 10,0 mmol), N-bromo-succinimida (1,96 g, 11,0 mmol) y peróxido de benzoílo (10 mg) en tetracloruro de carbono (25 ml) a reflujo durante 2 h (monitorizado mediante CCF). Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua (50 ml) y dietil éter (100 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc:hexano, 1:25,  $R_f$  0,28). Rendimiento: 1,80 g (58%), sólido de color blanco.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,48 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{Br}$ ), 7,18 (dd, J = 9,8, 8,6 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,6, 4,3, 2,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 8,18-8,23 (m, 2H). EMBR (FAB+): 229,1 (95), 309,0 (100,  $-\text{[M}+\text{H}]^+$ ). Hallado: C 54,1, H 3,22%;  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{BrFO}_2$  (309,13) requiere C 54,39, H 3,26%.

20

25 Éster 5-[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]metil]-2-fluorofenílico del ácido benzoico (CAB02147)

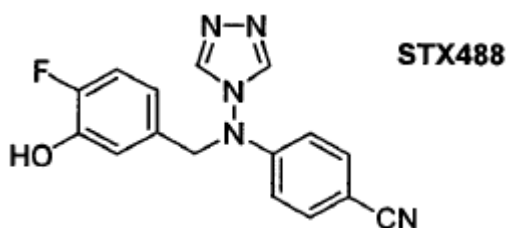


30

Se añadió hidruro de sodio (60%, 200 mg, 5,0 mmol) a una disolución de 4-[(1,2,4)triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMF (20 ml) a t.a. Se agitó la mezcla durante 1 h a esta temperatura y se añadió éster 5-bromometil-2-fluoro-fenílico del ácido benzoico (CAB02146, 1,55 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadieron acetato de etilo (75 ml) y agua (50 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc,  $R_f$  0,32) dando un sólido de color blanco. Rendimiento: 1,16 g (56%).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,91 (s, 2H), 6,67 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,07 (ddd, J = 8,2, 4,3, 2,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 9,4, 8,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,0, 2,3 Hz, 1H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,62-7,70 (m, 1H), 8,15-8,20 (m, 2H), 8,21 (s, 2H). EMBR (FAB+): 414,2 (100,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

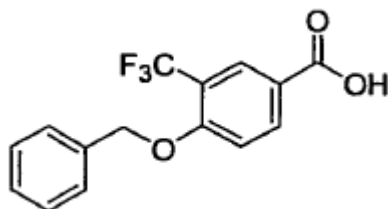
35

4-[(4-Fluoro-3-hidroxi-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02154, STX488)



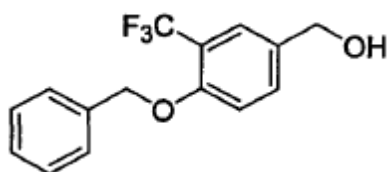
5 Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (250 mg, 6,25 mmol) en agua (5 ml) a una disolución de éster 5-((4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino)metil-2-fluoro-fenílico del ácido benzoico (CAB02147, 958 mg, 2,32 mmol) en metanol (10 ml). Se calentó la disolución a reflujo durante 5 minutos y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (10 ml) y se neutralizó la suspensión lechosa (pH 7-8) con ácido clorhídrico 2 N. Se separó por filtración el precipitado de color blanco, se lavó con una pequeña cantidad de agua (5 ml) y se secó a alto vacío. Rendimiento: 476 mg (66%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ = 4,95 (s, 2H), 6,70 (ddd, J = 11,4, 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,84 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 11,3, 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,75 (s, 2H), 9,90 (s, 1H, -OH). EMBR (FAB+): 310,1 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

10 Ácido 4-benciloxi-3-trifluorometil-benzoico (CAB03046)



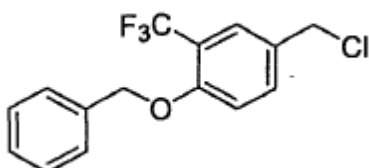
15 Se añadió hidruro de sodio (60%, 1,80 g, 45 mmol) a una disolución de ácido 4-fluoro-3-trifluorometil-benzoico (4,162 g, 20 mmol) y alcohol bencilico (3,25 g, 30 mmol) en DMSO (50 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico concentrado. Se separó por filtración el precipitado de color blanco, se disolvió en acetato de etilo (aproximadamente 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se recristalizó el residuo en acetato de etilo/hexano. Rendimiento: 4,252 g (72%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5,37 (s, 2H), 7,32-7,48 (m, 6H), 8,12 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 13,16 (s a, 1H, -COOH). EMBR (FAB+): 91,1 (100), 297,1(18, [M+H]<sup>+</sup>).

(4-Benciloxi-3-trifluorometil-fenil)-metanol (CAB03047)



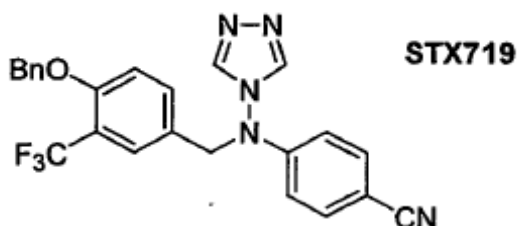
20 Se añadió ácido 4-benciloxi-3-trifluorometil-benzoico (CAB03046, 3,555 g, 12 mmol) en THF (20 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,0 g, 26,3 mmol) en THF (20 ml). Se agitó la mezcla durante otros 30 minutos a temperatura ambiente y luego se extinguió mediante la adición de NaOH 2 N (5 ml). Se separó por filtración el precipitado de color blanco y se lavó con diclorometano (100 ml), se secó el filtrado sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se cristalizó el aceite resultante en dietil éter/hexano. Rendimiento: 3,31 g (98%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,72 (t, J = 5,9 Hz, 1H, -OH), 4,66 (d, J = 5,9 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>OH), 5,21 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Ph), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30-7,48 (m, 6H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H). EMBR (FAB+): 91,1 (100), 265,2 (45), 282,2 (40, [M+H]<sup>+</sup>).

1-Benciloxi-4-clorometil-2-trifluorometil-benceno (CAB03050)

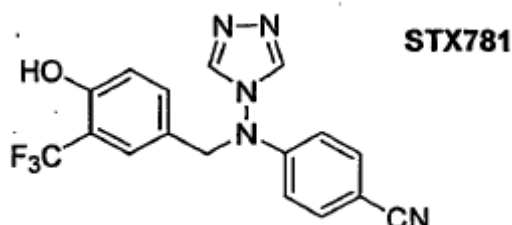


- Se añadió cloruro de tionilo (2,0 ml) a una disolución de (4-benciloxi-3-trifluorometilfenil)-metanol (CAB03047, 3,10 g, 11,0 mmol) en diclorometano (20 ml). Se agitó la disolución durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Entonces se añadieron dietil éter (100 ml) y agua (20 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con disolución conc. de bicarbonato de sodio (10 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El aceite resultante solidificó tras algunos minutos y se secó a alto vacío. Rendimiento: 3,25 g (98%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4,57 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Cl), 5,22 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31-7,52 (m, 6H), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H). EMBR (FAB+): 91,1 (100), 265,2 (8), 300,1 (10, [M]<sup>+</sup>).

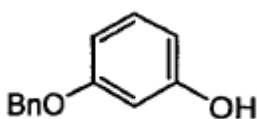
4-[(4-Benciloxi-3-trifluorometil-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03054, STX719)



- 10 Se añadió hidruro de sodio (60%, 200 mg, 5,0 mmol) a una disolución de 4-[(1,2,4)triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMF (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 h a esta temperatura y se añadió 1-benciloxi-4-clorometil-2-trifluorometil-benceno (CAB03050, 1,50 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche y se añadieron acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se suspendió el residuo en 2-propanol (40 ml) y se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se separó por filtración el sólido de color blanco tras enfriar hasta temperatura ambiente y se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,87 g (83%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ = 5,05 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,30-7,44 (m, 5H), 7,51 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,79 (s, 2H). EMBR (FAB+): 450,2 (100, [M+H]<sup>+</sup>). EMAR (FAB+): 450,15404 C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>OF<sub>3</sub> requiere 450,154170
- 20 4-[(4-Hidroxí-3-trifluorometil-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03059, STX781)



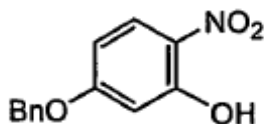
- Se añadió paladio sobre carbón (100 mg, 10% de Pd) a una disolución de 4-[(4-benciloxi-3-trifluorometil-bencil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB03054, 1,75 g, 3,89 mmol) en EtOH/THF/MeCN (50 ml / 50 ml / 30 ml). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado incoloro transparente a presión reducida. Se suspendió el residuo en 2-propanol (20 ml) y se calentó a reflujo durante 5 minutos. Se separó por filtración el sólido de color blanco tras enfriar hasta temperatura ambiente y se secó a alto vacío. Rendimiento: 1,31 g (94%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ = 4,98 (s, 2H), 6,78 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,74 (s, 2H), 10,66 (s, 1H, -OH). EMBR (FAB+): 360,2 (100, [M+H]<sup>+</sup>).
- 30 3-Benciloxi-fenol (JRL01015)



- A una disolución en agitación de resorcinol (7,05 g, 63,4 mmol) en DMF (100 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió NaH (60%, 2,54 g, 63,4 mmol). Tras agitar durante 30 min., se añadió bromuro de bencilo (7,72 ml, 63,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 4 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (300 ml) y se lavó la fase orgánica separada con salmuera (300 ml, 4 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando el

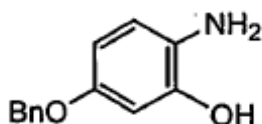
producto en bruto que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 3:1) dando JRL01015 como un sólido de color amarillo pálido (4,06 g, 32%);  $R_f$  0,50 (hexano/EtOAc 3:1);  $^1H$  (400 MHz  $CDCl_3$ ) 4,97 (1H, s, OH), 5,01 (2H, s,  $CH_2$ ), 6,42 (1H, dd, J 2,3 y 8,0 Hz), 6,47 (1H, t, J 2,3 Hz), 6,56 (1H, dd, J 2,3 y 8,0 Hz), 7,12 (1H, t, J 8,0 Hz) y 7,28-7,46 (5H, m).

5 5-Benciloxi-2-nitro-fenol (JRL01017A)



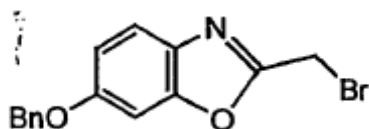
10 A una disolución en agitación de JRL01015 (4,0 g, 20,0 mmol) en AcOH (40 ml) a 5-10°C se le añadió  $HNO_3$  (69%, 2,74 g, 30,0 mmol) en AcOH (1,80 g, 30,0 mmol). Tras agitar durante 4 h a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (150 ml) y se lavó la fase orgánica separada con salmuera (200 ml, 4 x 100 ml), se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se evaporó dando el producto en bruto que se fraccionó mediante una cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 3:1) dando JRL01017 como un sólido de color amarillo (1,88 g, 38,5%);  $R_f$  0,65 (hexano/EtOAc 3:1);  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 5,13 (2H, s,  $CH_2$ ), 6,59 (1H, dd, J 2,4 y 9,0 Hz), 6,62 (1H, d, J 2,4 Hz), 7,34-7,45 (5H, m), 8,04 (1H, d, J 9,0 Hz) y 11,00 (1H, s, OH).

2-Amino-5-benciloxi-fenol (JRL01022)



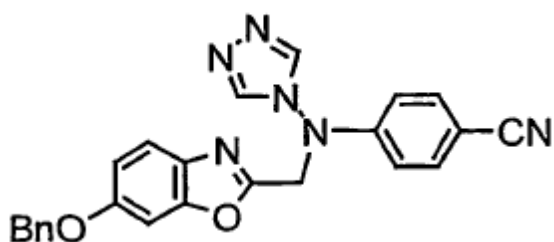
15  
20 A una disolución en agitación de JRL01017 (500 mg, 2,04 mmol) en EtOH/ $H_2O$  (1:1, 50 ml) se le añadió hidrosulfito de sodio ( $Na_2S_2O_4$ , ~ 85%, 1,67 g, 8,16 mmol) y se calentó la suspensión de color amarillo resultante a 75°C. Tras 1 h a esta temperatura, la mezcla de reacción se había vuelto incolora y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó la fase orgánica separada con salmuera (4 x 50 ml), se secó ( $Na_2SO_4$ ), se filtró y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 3:1) dando JRL01022 como un sólido de color rosa oscuro (418 mg, 95%);  $R_f$  0,50 (hexano/EtOAc, 3:1);  $^1H$  (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ) ~ 4,0 (2H, s m a), 4,90 (2H, s), 6,24 (1H, dd, J 2,7 y 8,4 Hz), 6,37 (1H, d, J 2,7 Hz), 6,49 (1H, d, J 8,4 Hz), 7,28-7,46 (5H, m) y ~ 1,0 (1H, s m a).

6-Benciloxi-2-bromometil-benzooxazol (JRL01026)



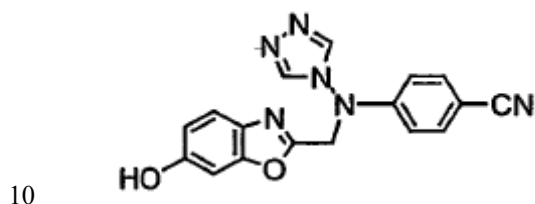
25  
30 A una mezcla en agitación de JRL01022 (773 mg, 3,60 mmol) en polifosfato de trimetilsililo (PPSE)/1,2-diclorobenceno (1:5, 60 ml) bajo nitrógeno se le añadió ácido bromoacético (400 mg, 2,88 mmol) y se calentó la mezcla de color púrpura resultante a 150°C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó la fase orgánica separada con salmuera (4 x 50 ml), se secó ( $Na_2SO_4$ ) se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 5:1) dando JRL01026 como un sólido de color blanco (369 mg, 40%);  $R_f$  0,28 (hexano/EtOAc 5:1);  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 4,55 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,03 (1H, dd, J 2,2 y 8,6 Hz), 7,10 (1H, d, J 2,2 Hz), 7,30-7,46 (5H, m) y 7,59 (1H, d, J 8,6 Hz).

4-[(6-Benciloxi-benzooxazol-2-ilmetil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (JRL01029)



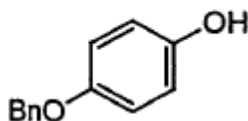
5 A una disolución en agitación de NaH (60%, 12 mg, 300  $\mu$ mol) en DMF (10 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió 4-[(1,2,4)triazol-4-amino]benzonitrilo (55 mg, 300  $\mu$ mol) en DMF (10 ml). Tras agitar a 40-50°C bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió la mezcla de reacción de color naranja hasta temperatura ambiente y se añadió JRL01026 (100 mg, 310  $\mu$ mol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Tras diluir la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml, 3 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un producto en bruto que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc) dando JRL01029 como un sólido de color blanco (80 mg, 63%); R<sub>f</sub> 0,24 (EtOAc); <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5,11 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,59 (2H AA'BB'); 7,05 (1H, dd, J 2,2 y 8,8 Hz), 7,11 (1H, d, J 2,2 Hz), 7,30-7,60 (8H, m) y 8,65 (2H, s).

4-[(6-Hidroxi-benzooxazol-2-ilmetil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]benzonitrilo (JRL01035, STX 357)



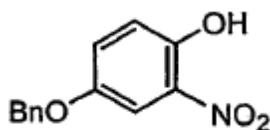
15 A una disolución en agitación de JRL01029 (235 mg, 5,56 mmol) en THF/MeOH 1:1 (60 ml) se le añadió Pd-C al 10% (65 mg) y se agitó la suspensión resultante bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) durante la noche. Tras filtración sobre Celite, se evaporó el filtrado recogido dando un sólido de color gris que se purificó mediante trituración en EtOAc caliente para producir JRL01035 como un sólido de color blanco (128 mg, 69%); R<sub>f</sub> 0,38 (acetona/EtOAc, 1:2); <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d, 400 MHz) 5,47 (2H, s), 6,70 (2H, d, J 9 Hz), 6,80 (1H, dd, J 2,1 y 8,6 Hz), 7,02 (1H, d, J 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J 8,6 Hz), 7,74 (2H, d, J 9 Hz), 8,95 (2H, s) y 9,86 (1H, s a).

4-Benciloxi-fenol (JRL01016)



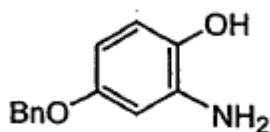
25 A una disolución en agitación de hidroquinona (7,00 g, 63,4 mmol) en DMF (100 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió NaH (60%, 2,54 g, 63,4 mmol). Tras agitar durante 30 min., se añadió bromuro de bencilo (7,72 ml, 63,4 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 4 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (300 ml) y se lavó la fase orgánica separada con salmuera (300 ml, 4 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando el producto en bruto que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 3:1) dando JRL01016 como un sólido de color blanco (3,11 g, 25%); R<sub>f</sub> 0,35 (hexano/EtOAc 3:1); <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) 4,61 (1H, s OH), 5,01 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 6,74 (2H, AA'BB'), 6,85 (2H, AA'BB') y 7,28-7,44 (5H, m).

4-Benciloxi-2-nitro-fenol (JRL01023)



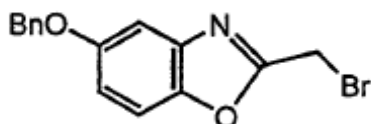
35 A una disolución en agitación de JRL01016 (500 mg, 2,50 mmol) en dimetil éter de etilenglicol (10 ml) a - 50°C bajo nitrógeno se le añadió en una porción tetraborofluorato de nitronio en sulfolano (0,5 M, 5,1 ml, 2,55 mmol). Tras 1 h de agitación a - 50°C, se filtró la mezcla de reacción a temperatura ambiente a través de una columna de sílice corta. Se evaporó el eluato recogido dando el producto en bruto que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 10:1). El primer fraccionamiento dio algo de JRL01023 puro como un sólido de color amarillo. Se fraccionó de nuevo la mezcla de fracciones recuperada de la primera columna dando más JRL01023 (cantidad total aislada: 186 mg, rendimiento combinado: 30%); R<sub>f</sub> 0,33 (hexano/EtOAc, 10:1); <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5,05 (2H, s), 7,09 (1H, d, J 9,0 Hz), 7,28 (1H, dd, J 3,0 y 9,0 Hz), 7,32-7,44 (5H, m), 7,59 (1H, d, J 3,0 Hz) y 10,34 (1H, s, OH).

2-Amino-4-benciloxi-fenol (JRL01028)



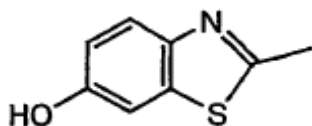
5 A una disolución en agitación de JRL01023 (1,33 g, 5,44 mmol) en EtOH/H<sub>2</sub>O (1:1, 150 ml) se le añadió hidrosulfito de sodio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, ~ 85%, 4,45 g, 21,74 mmol) y se calentó la suspensión de color amarillo resultante a 75°C. Tras 1 h a esta temperatura, la mezcla de reacción se había vuelto incolora y entonces se enfrió hasta temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (150 ml) y se lavó la fase orgánica separada con salmuera (4 x 100 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó mediante una cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 2:1) dando JRL01028 como un sólido de color marrón (700 mg, 62%); R<sub>f</sub> 0,20 (hexano/EtOAc, 2:1); <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 4,54 (2H, s), 4,90 (2H, s), 6,02 (1H, dd, J 2,8 y 8,6 Hz), 6,28 (1H, d, J 2,8 Hz), 6,52 (1H, d, J 8,6 Hz), 7,25-7,45 (5H, m) y 8,50 (1H, s).

10 5-Benciloxi-2-bromometil-benzoxazol (JRL09030)



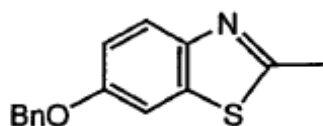
15 A una mezcla en agitación de JRL01028 (663 mg, 3,08 mmol) en polifosfato de trimetilsililo (PPSE)/1,2-diclorobenceno (1:5, 60 ml) bajo nitrógeno se le añadió ácido bromoacético (333 mg, 2,40 mmol) y se calentó la mezcla de color púrpura resultante a 150°C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y se lavó la fase orgánica separada con salmuera (4 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó hasta obtener un aceite que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 7:1) dando JRL01026 como un sólido de color rojo (228 mg, 30%); R<sub>f</sub> 0,21 (hexano/EtOAc 7:1); <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,56 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J 2,4 y 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J 2,4 Hz) y 7,30-7,46 (6H, m).

2-Metil-benzotiazol-6-ol (JRL01040)



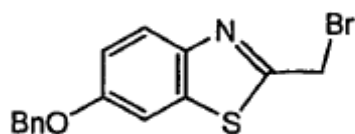
20 Se añadió lentamente BBr<sub>3</sub> (1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 7,7 ml, 7,7 mmol) a una disolución en agitación de 6-metoxibenzotiazol (950 mg, 5,14 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se volvió una suspensión de color marrón oscuro. Tras agitar a temperatura ambiente durante la noche, se extinguió la reacción con hielo/salmuera y se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica que se separó se lavó con salmuera (4 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un residuo de color marrón claro que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 3:1) dando JRL01040 como un polvo de color blanco (600 mg, 71%); R<sub>f</sub> 0,16 (hexano/EtOAc 3:1); <sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-d) 2,72 (3H, s), 6,99 (1H, dd, J 2,4 y 8,6 Hz), 7,35 (1H, d, J 2,4 Hz), 7,70 (1H, d, J 8,6 Hz) y 8,70 (1H, s a).

6-Benciloxi-2-metil-benzotiazol (JRL09053)

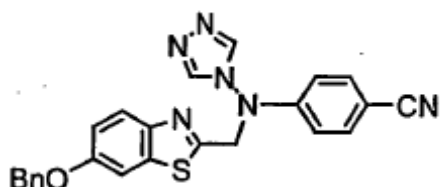


30 A una disolución en agitación de JRL01040 (1,47 g, 8,93 mmol) en DMF (30 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió NaH (60%, 393 mg, 9,83 mmol). Tras agitar durante 30 min., se añadió bromuro de bencilo (1,2 ml, 9,83 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 4 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó la fase orgánica separada con salmuera (100 ml, 4 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando el producto en bruto que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 6:1) dando JRL01053 como un sólido de color amarillo pálido (2,20 g, 96%); R<sub>f</sub> 0,15 (hexano/EtOAc 6:1); <sup>1</sup>H (400 MHz CDCl<sub>3</sub>) 2,75 (3H, s), 5,06 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J 2,2 y 8,8 Hz) 7,28-7,45 (6H, m) y 7,82 (1H, d, J 9 Hz).

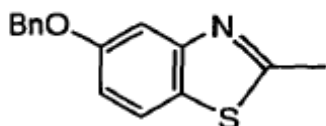
6-Benciloxi-2-bromometil-benzotiazol (JRL01071)



- 5 A una disolución en agitación de JRL01053 (2,1 g, 8,22 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (50 ml) se le añadió NBS (1,55 g, 8,64 mmol) y peróxido de dibenzoilo (32 mg). Se sometió a relujo la suspensión de color amarillo pálido durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se diluyó el filtrado con EtOAc (100 ml), se lavó con NaOH (5%, 1 x 100 ml) y luego con salmuera (3 x 50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando el producto en bruto que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 7:1) dando JRL01071 como un sólido de color blanco (1,05 g, 39%); p.f. 93 - 96°C;  $R_f$  0,23 (hexano/EtOAc 7:1);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 4,76 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,15 (1H, dd, J 2,7 y 9,0 Hz), 7,30-7,46 (6H, m) y 7,89 (1H, d, J 9,0 Hz); EMBR (FAB+) 333,9 [55, (M+H) $^+$ ], 255,0 [17, (M+H- $^{79}\text{Br}$ ) $^+$ ], 91,0 (100, Bn $^+$ ); EMAR (FAB+) 333,98873,  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrNOS}$  requiere 333,99012.
- 10 4-[(6-Benciloxi-benzotiazol-2-ilmetil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (JRL09074)

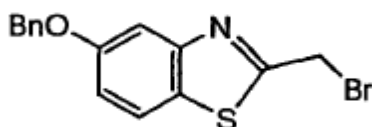


- 15 A una mezcla en agitación de NaH (60%, 57 mg, 1,42 mol) en DMF (5 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió 4-[(1,2,4)triazol-4-amino]benzonitrilo (264 mg, 1,42 mol) en DMF (5 ml). Tras agitar a 40-50°C bajo nitrógeno durante 1 h, se enfrió la mezcla de reacción de color naranja hasta temperatura ambiente y se añadió JRL01071 (500 mg, 1,50 mol). Se agitó la mezcla resultante durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Tras diluir la mezcla de reacción con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml), se lavó la fase orgánica con salmuera (100 ml, 3 x 50 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando un producto en bruto que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc) dando JRL01071 como un sólido de color amarillo pálido (320 mg, 51%);  $R_f$  0,26 (EtOAc);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 5,12 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,60 (2H AA'BB'), 7,18 (1H, dd, J 2,6 y 9,0 Hz), 7,30-7,50 (6H, m), 7,54 (2H AA'BB'), 7,85 (1H, d, J 9,0 Hz) y 8,57 (2H, s).
- 20 5-Benciloxi-2-metil-benzotiazol (JRL01052)



- 25 A una disolución en agitación de 2-metilbenzotiazol-5-ol (4,0 g, 23,48 mmol) en DMF (40 ml) a 0°C bajo nitrógeno se le añadió NaH (60%, 1,03 g, 25,75 mmol). Tras agitar durante 30 min., se añadió bromuro de bencilo (3,2 ml, 25,83 mmol) y se agitó la mezcla resultante durante 4 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (300 ml) y se lavó la fase orgánica separada con salmuera (300 ml, 4 x 100 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando el producto en bruto que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 6:1) dando JRL01052 como un sólido de color amarillo pálido (5,63 g, 94%);  $R_f$  0,15 (hexano/EtOAc 6:1);  $^1\text{H}$  (400 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) 2,80 (3H, s), 5,14 (2H, s), 7,00-7,70 (8H, m).

5-Benciloxi-2-bromometil-benzotiazol (JRL01064)

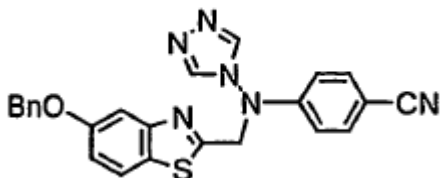


- 30 A una disolución en agitación de JRL01052 (3,6 g, 14,10 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (100 ml) se le añadió NBS (2,66 g, 14,80 mmol) y peróxido de dibenzoilo (55 mg). Se sometió a relujo la suspensión de color amarillo pálido durante 2 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. Se diluyó el filtrado con EtOAc (200 ml), se lavó con NaOH (5%, 1 x 200 ml) y luego con salmuera (3 x 100 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando el producto en bruto que se fraccionó median-



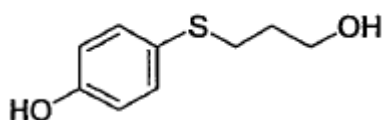
te cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 7:1) dando JRL01064 como un sólido de color blanco con (1,81 g, 38%); p.f. 87 - 89°C; R<sub>f</sub> 0,25 (hexano/EtOAc 7: 1); <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4,77 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,14 (1H, dd, J 2,5 y 8,6 Hz), 7,30-7,48 (5H, m), 7,55 (1H, d, J 2,5 Hz) y 7,71 (1H, d, J 8,6 Hz); EMBR (FAB+) 333,9 [50, (M+H)<sup>+</sup>], 255,0 [17, (M+H-<sup>79</sup>Br)<sup>+</sup>], 91,0 [100, Bn<sup>+</sup>]; EMAR (FAB+) 333,98946, C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>BrNOS requiere 333,99012.

5 4-[(5-Benciloxi-benzotiazol-2-ilmetil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (JRL01078)



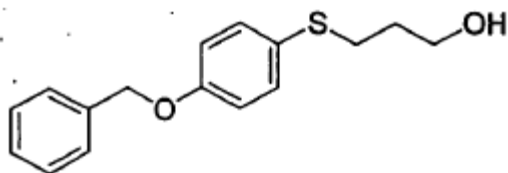
10 Se agitó una suspensión de JRL01064 (500 mg, 1,5 mmol), 4-[(1,2,4)triazol-4-amino]benzonitrilo (277 mg, 1,5 mmol) y carbonato de potasio anhidro (207 mg, 1,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción resultante con EtOAc (50 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera (4 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando el producto en bruto que se fraccionó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/acetona. 4:1) dando JRL01078 como un sólido de color amarillo (98 mg, 15%); R<sub>f</sub> 0,24 (EtOAc); <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 5,12 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,58 (2H AA'BB'); 7,13 (1H, dd, J 2,6 y 9,0 Hz), 7,30-7,48 (5H, m), 7,50-7,56 (3H, m), 7,71 (1H, d, J 9,0 Hz) y 8,61 (2H, s).

4-(3-Hidroxi-propilsulfanil)-fenol (CAB02029)



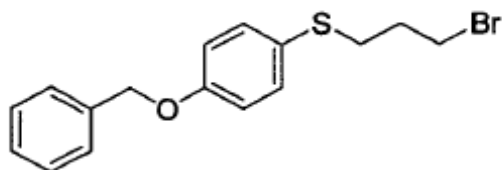
15 Se disolvió 4-hidroxifenol (6,31 g, 50 mmol) en etanol (100 ml) y se añadió terc-butóxido de potasio (6,72 g, 60 mmol). Se agitó la mezcla hasta que se obtuvo una disolución de color amarillo, transparente. Entonces se añadió 3-cloro-1-propanol (4,20 ml, 50 mmol) con una jeringuilla. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, se separó por filtración el precipitado de cloruro de potasio y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (150 ml) y se extrajo la fase orgánica con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el aceite resultante en diclorometano (50 ml) y hexano (100 ml) y se dejó estar abierto durante la noche. Se separó por filtración el producto sólido y se secó a alto vacío. Rendimiento: 5,34 g (58%), sólido de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ = 1,71-1,77 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 3,60-3,64 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

25 3-(4-Benciloxi-fenilsulfanil)-propan-1-ol (CAB02032)



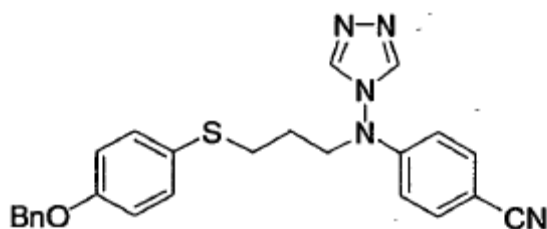
30 Se disolvió 4-(3-hidroxi-propilsulfanil)-fenol (CAB02029, 3,686 g, 20 mmol) en etanol (50 ml) y terc-butóxido de potasio (2,80 g, 25 mmol) y se añadió bromuro de bencilo (3,0 ml, aproximadamente 25 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente, se separó por filtración el bromuro de potasio precipitado y se concentró el filtrado a presión reducida. Se disolvió el sólido de color amarillo resultante en acetato de etilo (100 ml), se lavó la disolución con agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (aproximadamente 10 ml) y se precipitó el producto mediante la adición de hexano (aproximadamente 200 ml). Se recogió el producto cristalino y se secó a alto vacío. Rendimiento: 4,481 g (82%), placas pequeñas, incoloras. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,45 (s a, 1H, -OH), 1,82-1,87 (m, 2H), 2,84 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 5,05 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 6,90-6,93 (m, 2H), 7,31-7,44 (m, 7H).

1-Bromo-3-(4-benciloxi-fenilsulfanil)-propano (CAB02037)



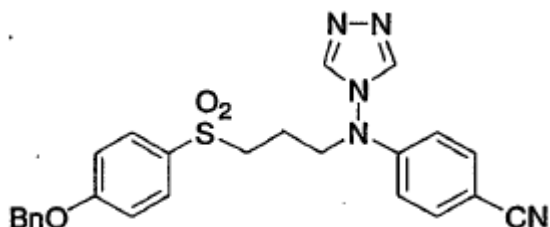
Se añadió trifenilfosfina (7,90 g, 30,0 mmol) a una disolución de 3-(4-benciloxi-fenilsulfanil)-propan-1-ol (CAB02032, 4,12 g, 15,0 mmol) y tetrabromuro de carbono (4,98 g, 18,0 mmol) en diclorometano (120 ml) a 0°C (baño de hielo/agua). Se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Se transfirió la disolución a un embudo de decantación y se añadió disolución conc. de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (25 ml) y se añadió hexano (100 ml) con agitación. Se separó por filtración el óxido de trifenilfosfina precipitado y se lavó con más mezcla de EtOAc/hexano (1:4, 100 ml). Se concentraron las disoluciones orgánicas y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano, 1:10, R<sub>f</sub> 0,48). Rendimiento: 4,96 g (98%), aceite incoloro, que se convirtió en un sólido tras un par de días. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,07 (tt, J = 7,0, 7,0 Hz, 2H), 2,95 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,27-7,44 (m, 7H). <sup>13</sup>C-RMN (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 32,30, 32,50, 34,41, 70,44, 115,84, 126,15, 127,72, 128,31, 128,86, 133,65, 136,89, 158,43.

4-[[3-(4-Benciloxi-fenilsulfanil)-propil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02038)



Se añadió hidruro de sodio (60%, 200 mg, 5,0 mmol) a una disolución de 4-[[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 30 min. a 50°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió 1-bromo-3-(4-benciloxi-fenilsulfanil)-propano (CAB02037, 1,686 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 h y se añadió acetato de etilo (100 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se extrajo con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (eluyente: acetato de etilo, R<sub>f</sub>: 0,41). Rendimiento: 1,724 g (78%), aceite incoloro. Se cristalizó el aceite en una pequeña cantidad de metanol. Rendimiento: 1,517 g (68%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 1,84 (tt, J = 6,4, 6,4 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,90 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 5,06 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 6,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,33-7,44 (m, 5H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,26 (s, 2H). EMBR (FAB+): 442,2 (100, [M+H]<sup>+</sup>)

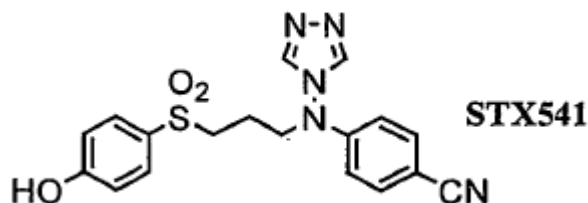
4-[[3-(4-Benciloxi-bencenosulfonil)-propil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02168)



Se añadió ácido m-cloroperbenzoico (259 mg, 1,50 mmol) a una disolución de 4-[[3-(4-benciloxi-fenilsulfanil)-propil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02038, 221 mg, 0,50 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 1 h, luego se añadieron acetato de etilo (50 ml) y disolución concentrada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación, se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo, R<sub>f</sub>: 0,22). Rendimiento: 186 mg (78%), espuma de color amarillo pálido. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 2,08 (tt, J = 7,0, 7,0 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,04 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>Ph), 6,61 (d, J = 9,0 Hz,

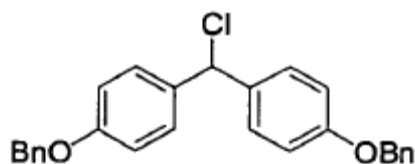
2H), 7,11 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,34-7,44 (m, 5H), 7,58 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,30 (s, 2H). EMBR (FAB+): 474,1 (100, [M+H]<sup>+</sup>). EMAR (FAB+) 474,16010 C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S requiere 474,159987

4-[[3-(4-Hidroxi-bencenosulfonil)-propil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02169, STX541)

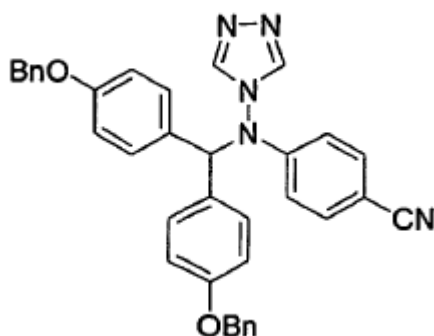


- 5 Se añadió paladio sobre carbón (50 mg, 10% de Pd) a una disolución de 4-[[3-(4-benciloxibencenosulfonil)-propil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02168, 118 mg, 0,25 mmol) en THF (10 ml) y etanol (10 ml). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado incoloro transparente a presión reducida. Se cristalizó el residuo en acetona/agua. Rendimiento: 68 mg (71%), cristales incoloros. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ = 1,68-1,76 (m, 2H), 3,38 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,92 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,97 (s, 2H), 10,64 (s, 1H, -OH). EMBR (FAB+): 384,0 (100, (M+H)<sup>+</sup>). EMAR (FAB+): 384,11248 C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S requiere 384,11304.

Bis-(4,4'-benciloxi)fenil-clorometano (CAB02062)



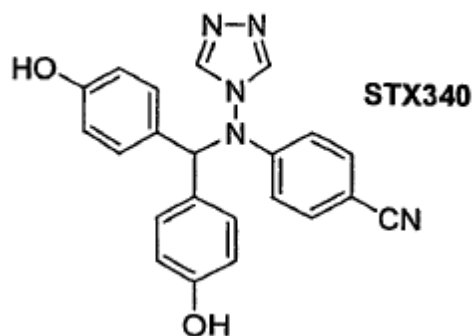
- 15 Se añadió cloruro de tionilo (3,0 ml) a bis-(4-benciloxi-fenil)-metanol (1,982 g, 5,0 mmol). Se agitó la disolución de color rosa resultante a temperatura ambiente hasta que cesó la producción de dióxido de azufre y cloruro de hidrógeno (aproximadamente 1,5 h). Se eliminó el exceso de cloruro de tionilo a presión reducida, se usó el producto en bruto sin ninguna purificación adicional. Rendimiento: 2,075 g (100%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5,06 (s, 4H, 2 x -OCH<sub>2</sub>Ph), 6,11 (s, 1H, Ar<sub>2</sub>CHCl), 6,94 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,30-7,46 (m, 14H).
- 20 4-[[Bis-(4-benciloxi-fenil)-metil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02068)



- 25 Se añadió hidruro de sodio (60%, 200 mg, 5,0 mmol) a una disolución de 4-[[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (926 mg, 5,0 mmol) en DMF (10 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y se añadió bis-(4,4'-benciloxi)fenil-clorometano (CAB02062, 2,075 g, 5,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 15 h y se añadió acetato de etilo (100 ml). Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se extrajo con agua (2 x 50 ml) y salmuera (20 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (acetato de etilo, R<sub>f</sub>: 0,41). Rendimiento: 1,319 g (47%), sólido de color blanco. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5,02 (s, 4H, 2 x -OCH<sub>2</sub>Ph), 6,28 (s, 1H), 6,54 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,06 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,30-7,44 (m, 10H), 7,51 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,88 (s, 2H). <sup>13</sup>C-RMN (100,5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ =

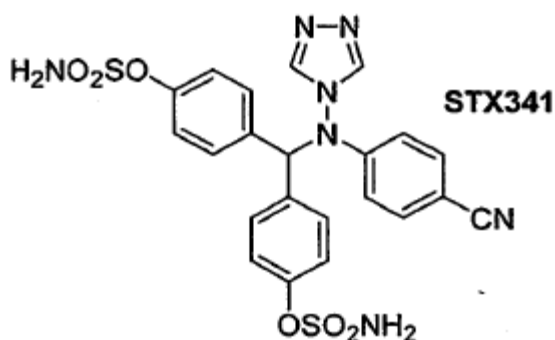
69,89, 70,44, 104,68, 113,48, 115,63, 118,93, 127,76, 128,39, 128,86, 129,31, 129,76, 134,19, 136,56, 143,92, 150,39, 159,19. EMBR (FAB+): 564,2 (100, [M+H]<sup>+</sup>).

4-[[Bis-(4-hidroxi-fenil)-metil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02070, STX340)

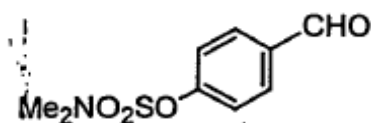


- 5 Se disolvió 4-[[bis-(4-benciloxi-fenil)-metil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02068, 564 mg, 1,0 mmol) en etanol (50 ml) y se añadió paladio sobre carbón (50 mg, 10% de Pd). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno (globo) durante 48 h (monitorizado mediante CCF) hasta que se consumió todo el material de partida. Se separó por filtración el Pd/C (Celite) y se concentró la disolución a presión reducida. Se obtuvo un sólido de color amarillo, que se disolvió en acetato de etilo (10 ml) con calentamiento. Tras enfriar hasta temperatura ambiente se separó por filtración el precipitado de color blanco y se secó a alto vacío. Rendimiento: 312 mg (81%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ = 5,74 (s, 2H, 2 x -OH), 6,28 (s, 1H), 6,53 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,65 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,83 (s, 2H). EMBR (FAB+): 199,1 (100), 384,1 (50, [M+H]<sup>+</sup>). EMBR (FAB-): 184,1 (100), 382,1 (41, [M-H]<sup>-</sup>).

4- [[Bis-(4-sulfamoiloxi-fenil)-metil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02075)



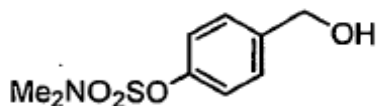
- 15 Se concentró disolución de cloruro de sulfamoilo en tolueno (5 ml, 0,7 M, 3,5 mmol) a presión reducida (temperatura del baño de agua de 30°C) hasta aproximadamente un volumen de 1 ml. Se enfrió el residuo hasta 0°C (baño de hielo) y se añadió N,N-dimetilacetamida (5 ml). Se añadió 4-[[bis-(4-hidroxi-fenil)-metil]-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-benzonitrilo (CAB02070, 250 mg, 0,65 mmol) a la disolución incolora y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (50 ml) y agua (30 ml) a la disolución, se separó la fase orgánica, se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida dando un sólido de color blanco. Se disolvió el sólido en acetato de etilo y se precipitó mediante la adición de hexano. Se separó por filtración el polvo de color blanco y se secó a alto vacío. Rendimiento: 299 mg (85%). <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ = 6,67 (s, 1H), 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 4H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 8,02 (s, 4H, 2 x -NH<sub>2</sub>), 8,77 (s, 2H). EMBR (FAB+): 542,1 (50, [M+H]<sup>+</sup>). EMBR (FAB-): 184,1 (100), 540,0 (85, [M-H]<sup>-</sup>).
- 25 Éster 4-formil-fenílico del ácido dimetilsulfámico (JRL01114) (Se siguió el método sintético descrito en la patente alemana de 1957 n.º 1 016 256)



Se calentó una disolución en agitación de 4-hidroxibenzaldehído (1,0 g, 8,02 mmol) en N,N-dimetilciclohexilamina (7 ml) hasta 90-95°C y a esta temperatura se añadió ClSO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> (0,87 ml, 8,02 ml) gota a gota. Entonces se calentó la mezcla

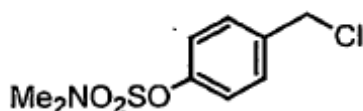
de reacción a 90-95°C durante 3 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió EtOAc (100 ml) y se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 M (2 x 100 ml) y luego con salmuera (3 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un aceite de color amarillo que solidificó hasta una cera de color amarillo tras almacenamiento en la nevera (1,82 g, 99%); <sup>1</sup>H (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 3,08 (6H, s), 7,46 (2H AA'BB'), 7,94 (2H AA'BB') y 10,0 (1H, s).

5 Éster 4-hidroximetil-fenílico del ácido dimetil-sulfámico (JRL01115)



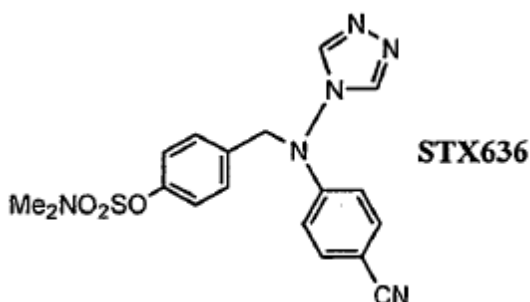
A una disolución en agitación de JRL01114 (1,81 g, 7,90 mmol) en THF (50 ml) se añadió a 0°C NaBH<sub>4</sub> (305 mg, 7,90 mmol). Tras 2 h de agitación, la mezcla de color amarillo inicial se convirtió en una suspensión de color blanco y entonces se vertió la mezcla de reacción en hielo/agua (~ 100 ml). Se extrajo la fase acuosa con cloroformo (4 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron dando un aceite de color amarillo (1,0 g) que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) dando JRLO1115 como un aceite de color amarillo pálido transparente (820 mg, 45%); <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,76 (~1H, s a, intercambiado con D<sub>2</sub>O), 2,98 (6H, s), 4,70 (2H, s), 7,27 (2H AA'BB') y 7,39 (2H AA'BB'); EMBR (FAB+) 385,1 [7, (M+H+NBA)+], 231,0 (50, M+), 214,0 [100, (M+H-H<sub>2</sub>O)+], 202,0 (10); EMAR (FAB+) 231,05557, C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S requiere 231,05653.

15 Éster 4-clorometil-fenílico del ácido dimetil-sulfámico (LWO02144)



A una disolución de JRL01115 (725 mg, 3,135 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió cloruro de tionilo (0,35 ml, 4,703 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se eliminaron los compuestos volátiles de la mezcla de reacción y se coevaporó el aceite resultante 3 veces con cloroformo (3 x 30 ml) dando LWO02144 como un aceite de color amarillo (767 mg, 98%); R<sub>f</sub> 0,52 (EtOAc/hexano, 1:1), compárese con 0,19 (JRL01115); <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2,99 (6H, s, NMe<sub>2</sub>), 4,58 (2H, s), 7,28 (2H AA'BB') y 7,42 (2H, AA'BB'); EMBR (FAB+) 403,0 [18, (M+H+NBA)+], 391,2 (21), 249,9 [100, (M+H)+], 214,0 [45, (M+H-Cl)+], 113,0 (17); EMAR (FAB+) 249,02239, C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>S requiere 249,02264. LWO02144 fue muy puro y por tanto se usó sin purificación adicional.

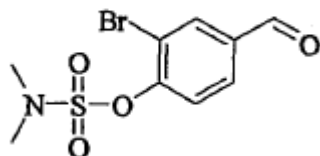
Éster 4-[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-il-amino]-metil-fenílico del ácido dimetil-sulfámico (LWO02145, STX636)



A una disolución en agitación de 4-[(1,2,4)triazol-4-amino]benzonitrilo (538 mg, 2,903 mol) en DMF anhidra (10 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió MaH (60%, 128 mg, 3,193 mmol). Se agitó la mezcla de color naranja-marrón pálido que se formó bajo nitrógeno a 50°C durante 10 min. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió LWO02144 (725 mg, 2,903 mmol) en DMF (total 5 ml) a la mezcla de reacción. Se agitó la suspensión de color naranja/marrón resultante y se calentó a 50-60°C durante 4 h. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica que se separó se lavó con salmuera (100 ml, 4 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un jarabe de color naranja/marrón (1,15 g). Se fraccionó este producto en bruto sobre sílice mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo puro inicialmente seguido de acetona pura una vez recogida la primera fracción) y la segunda fracción que se recogió con evaporación dio LWO02145 como un jarabe de color amarillo brillante transparente que solidificó tras dejarlo estar a temperatura ambiente durante la noche dando una cera de color amarillo claro (803 mg, 69%); p.f. los cristales se dividieron y se dispersaron intensamente a aproximadamente 150°C y en adelante,

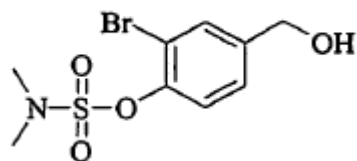
los cristales se fundieron a 195-202°C;  $R_f$  0,36 (EtOAc), compárese con 0,13 (LWO02144);  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 2,98 (6H, s,  $\text{NMe}_2$ ), 4,90 (2H, s), 6,68 (2H AA'BB'), 7,27 (4H, m), 7,60 (2H, AA'BB') y 8,13 (2H, s, triazol-H); EMBR (FAB+) 399,2 [ $100, (\text{M}+\text{H})^+$ ], 330,1 [ $43, (\text{M}-\text{triazol})^+$ ]; EMAR (FAB+) 399,12458,  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  requiere 399,12394. Hallado: C 53,9, H 4,62, N 22,7%;  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$  requiere C 54,26, H 4,55, N 21,09%

5 3-Bromo-4-(N,N-dimetilsulfamoil)benzaldehído (OBS02001)



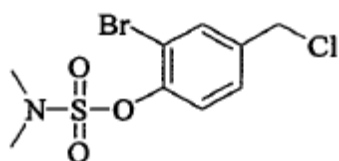
10 A una disolución de OBS01057 (6,0 g, 30 mmol) en N,N-dimetilciclohexilamina (30 ml) a 80 - 90°C, se le añadió cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (3,79 ml, 35,27 mmol). Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 4 h, se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 200 ml), HCl 6 M (ac.) (200 ml), salmuera (2 x 200 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados dio un aceite de color naranja que solidificó dejándolo estar. Se agitó el producto en n-hexano, se filtró y se secó al aire dando OBS02001 como un sólido de color amarillo pálido (8,21 g, 89%). CCF [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f$  = 0,9;  $^1\text{H}$ -RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 3,09 (6H, s), 7,68 (1H, d, J = 8,4), 7,84 (1H, dd, J = 1,8, 8,4), 8,12 (1H, d, J = 1,8), 9,93 (1H, s).

Alcohol 3-bromo-4-(N,N-dimetilsulfamoil)benílico (OBS02002)



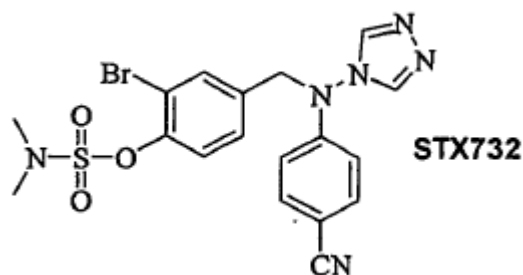
15  
20 A una disolución de OBS02001 (6,0 g, 19,47 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,81 g, 21,42 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se extinguió con agua (¡PRECAUCIÓN!) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se volvió a disolver en DCM (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 200 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados dio OBS02002 como un aceite de color amarillo pálido (5,54 g, 92%). CCF [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f$  = 0,47;  $^1\text{H}$ -RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 2,97 (6H, s), 3,14 (1H, s, OH), 4,51 (2H, s), 7,19 (1H, dd, J = 1,5, 8,1), 7,37 (1H, d, J = 8,4), 7,52 (1H, d, J = 1,8).

Cloruro de 3-bromo-4-(N,N-dimetilsulfamoil)benílico (OBS02003)



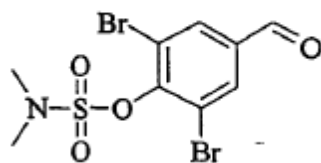
25  
30 A una disolución de OBS02002 (5,0 g, 16,12 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,76 ml, 24,18 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Se volvió a disolver y se coevaporó el residuo tres veces con DCM (3 x 20 ml) dando un aceite de color amarillo que solidificó dejándolo estar. Se agitó el sólido en n-hexano, se filtró y se secó al aire dando OBS02003 como un sólido de color blanquecino (5,01 g, 95%). CCF [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f$  = 0,79;  $^1\text{H}$ -RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 3,05 (6H, s), 4,51 (2H, s), 7,32 (1H, dd, J = 2,2, 8,4), 7,48 (1H, d, J = 8,4), 7,62 (1H, d, J = 2,2).

Éster 2-bromo-4-[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]metil}fenílico del ácido dimetilsulfámico (OBS02005, STX732)



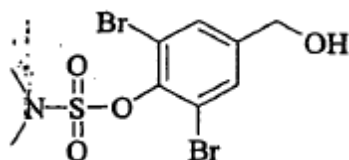
5 A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,44 g, 11,36 mmol) en DMF anhidra (30 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (2,0 g, 10,8 mmol) en DMF anhidra (10 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 1 h. Entonces se trató la suspensión de color naranja-amarillo con una disolución de OBS02003 (3,73 g, 11,36 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a 80 - 90°C durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio un residuo que se recrystalizó en i-PrOH dando OBS02005 como un sólido incoloro (3,34 g, 65%). CCF [SiO<sub>2</sub> EtOAc (100%)] R<sub>f</sub> = 0,32 (fluorescencia azul a 254 nm); Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>3</sub>Br: C, 45,3; H, 17,6; N, 3,6%; Hallado: C. 45,4; H, 17,5; N, 3,6%; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) = 2,98 (6H, s), 5,11 (2H, s), 6,75 (2H, AA'BB'), 7,43 (2H, s), 7,74 (1H, s), 7,78 (2H, AA'BB'), 8,88 (2H, s); <sup>13</sup>C-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) = 39,4 (2 x CH<sub>3</sub>), 56,9 (CH<sub>2</sub>), 103,8, 114,5 (2 x CH), 116,1, 119,7, 123,9 (CH), 129,9 (CH), 134,3 (CH), 134,6 (2 x CH), 136,0, 144,0 (2 x CH), 146,9, 151,7; MS (FAB+) = 477 (100%), 410 (30), 274 (22), 113 (32); EM acc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>3</sub>Br (Requerido, 477,03445; Hallado, 477,03282); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA usando APCI), t<sub>R</sub> (elución en gradiente: MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), 100 mm) = 6,24 min. (M+H = 478,19); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), 4,6 x 150 mm, MeOH / H<sub>2</sub>O 90:10) t<sub>R</sub> = 1,98 min. (pureza del 99,8%).

3,5-Dibromo-4-(N,N-dimetilsulfamoil)benzaldehído (OBS02013)



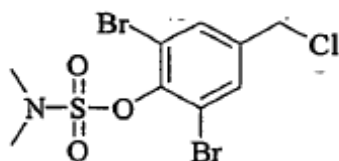
20 A una disolución de 3,5-dibromo-4-hidroxibenzaldehído (5,0 g, 17,86 mmol) en N,N-dimetilciclohexilamina (30 ml) a 80 - 90°C, se le añadió cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (30 ml). Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 4 h, se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 200 ml), HCl 6 M (ac.) (200 ml), salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio un aceite de color ámbar oscuro que solidificó dejándolo estar. Se agitó el producto en n-hexano, se filtró y se secó al aire dando OBS02013 como un sólido de color crema pálido (6,09 g, 88%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,73; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 3,14 (6H, s), 8,06 (2H, s), 9,88 (1H, s).

Alcohol 3,5-dibromo-4-(N,N-dimetilsulfamoil)benílico (OBS02015)



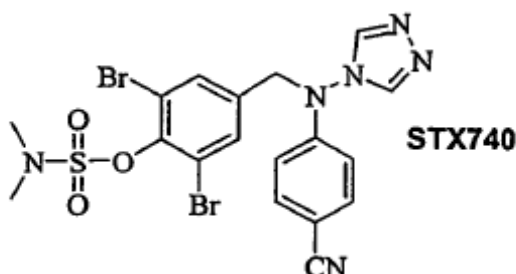
30 A una disolución de OBS02013 (5,5 g, 14,21 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,59 g, 15,63 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se extinguió con agua (¡PRECAUCIÓN!) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se volvió a disolver en DCM (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio OBS02015 como un aceite de color amarillo pálido (5,21 g, 94%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,55; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 1,97 (1H, sa, OH), 3,11 (6H, s), 4,63 (2H, s), 7,55 (2H, t, J = 1,5).

Cloruro de 3,5-dibromo-4-(N,N-dimetilsulfamoil)benílico (OBS02018)



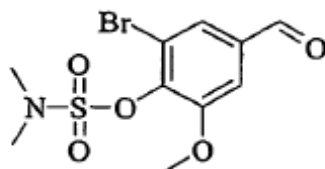
5 A una disolución de OBS02015 (3,93 g, 10,10 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,11 ml, 15,15 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Se volvió a disolver y se coevaporó el residuo tres veces con DCM (3 x 20 ml) dando OBS02018 como un aceite de color marrón que solidificó dejándolo estar (3,93 g, 96%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,83; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 3,11 (6H, s), 4,46 (2H, s), 7,59 (2H, s).

Éster 2,6-dibromo-4-[[4-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]metil]fenílico del ácido dimetilsulfámico (OBS02019, STX740)



10 A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,22 g, 5,67 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (1,0 g, 5,4 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 1 h. Entonces se trató la suspensión de color naranja-amarillo con una disolución de OBS02018 (2,31 g, 5,67 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a 80 - 90°C durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 15 200 ml), salmuera (200 ml) y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La concentración a vacío dio un residuo que se recristalizó en i-PrOH dando OBS02019 como un sólido de color blanco (2,06 g, 69%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc (100%)] R<sub>f</sub> = 0,53 (fluorescencia azul a 254 nm); Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>3</sub>Br<sub>2</sub>: C, 53,3; H, 4,7; N, 19,6%; Hallado: C, 53,1; H, 4,7; N, 19,3%; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) = 3,02 (6H, s), 5,09 (2H, s), 6,81 (2H, AA'BB'), 7,73 (2H, s), 7,76 (2H, AA'BB'), 8,93 (2H, s); <sup>13</sup>C-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) = 39,3 (2 x CH<sub>3</sub>), 56,7 (CH<sub>2</sub>), 103,9, 114,5 (2 x CH), 118,7, 119,7, 133,6 (2 x CH), 134,6 (2 x CH), 137,6, 144,0, 145,1 (2 x CH), 151,7; MS (FAB) = 557 (M+H, 100%), 488 (20), 113 (28); EM acc. para C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>3</sub>Br<sub>2</sub> (Requerido, 556,9442; Hallado, 556,9429); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de 20 cromasas ZQ con detector PDA usando APCl), t<sub>R</sub> (elución en gradiente: MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), 100 mm) = 6,46 min. (M+2H = 558,17); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), 4,6 x 150 mm, MeOH / H<sub>2</sub>O 90:10) t<sub>R</sub> = 2,01 min. (pureza del 98,7%).

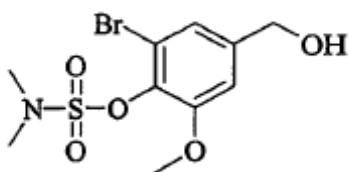
3-Bromo-4-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-metoxibenzaldehído (OBS02022)



30 A una disolución de 5-bromovainillina (3,0 g, 12,98 mmol) en N,N-dimetilciclohexilamina (30 ml) a 80 - 90°C, se le añadió cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (1,64 ml, 15,26 mmol). Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 4 h, se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 200 ml), HCl 6 M (ac.) (200 ml), salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio un aceite de color dorado-marrón que solidificó dejándolo estar. Se agitó el producto en n-hexano, se filtró y se secó al aire dando OBS02022 como un sólido de color crema (3,22 g, 73%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,88; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 3,07 (6H, s), 3,96 (3H, s), 7,43 (1H, d, J = 1,8), 7,68 (1H, d, J = 1,8), 9,87 (1H, s).

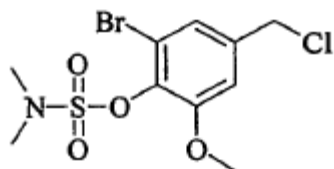


Alcohol 3-bromo-4-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-metoxibencílico (OBS02023)



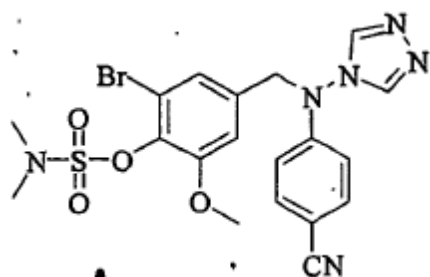
5 A una disolución de OBS02022 (3,0 g, 8,87 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,37 g, 9,76 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se extinguió con agua (¡PRECAUCIÓN!) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se volvió a disolver en DCM (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio OBS02023 como un aceite de color amarillo pálido (1,71 g, 57%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,68; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 1,94 (1H, sa, OH), 3,07 (6H, s), 3,91 (3H, s), 4,65 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 2), 7,17 (1H, d, J = 2).

10 Cloruro de 3-bromo-4-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-metoxibencilo (OBS02026)



15 A una disolución de OBS02023 (1,56 g, 4,59 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,5 ml, 6,88 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Se volvió a disolver y se coevaporó el residuo tres veces con DCM (3 x 20 ml) dando OBS02026 como un aceite de color marrón (0,79 g, 48%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,89; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 3,00 (6H, s), 3,85 (3H, s), 4,46 (2H, s), 6,92 (1H, d, J = 1,8), 7,16 (1H, d, J = 1,8).

Éster 2-bromo-4-[[4-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]metil]-6-metoxifenílico del ácido dimetilsulfámico (OBS02028, STX747)

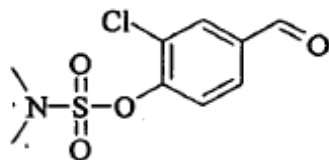


20 A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,07 g, 1,73 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[[4-(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (0,31 g, 1,65 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 1 h. Entonces se trató la suspensión de color naranja-amarillo con una disolución de OBS02026 (0,62 g, 1,73 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a 80 - 90°C durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio un residuo que se recristalizó en i-PrOH dando OBS02028 como un sólido de color blanquecino (0,50 g, 59%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc (100%)] R<sub>f</sub> = 0,63 (fluorescencia azul a 254 nm); Anal. Calc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>4</sub>Br: C, 45,0; H, 3,8; N, 16,6%; Hallado: C, 44,9; H, 3,8; N, 15,8%; <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) = 2,93 (6H, s), 3,86 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,77 (2H, AA'BB'), 7,11 (1H, d, J = 1,6), 7,24 (1H, d, J = 1,6), 7,79 (2H, AA'BB'), 8,9 (2H, s); <sup>13</sup>C-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) = 39,0 (2 x CH<sub>3</sub>), 57,31 (CH<sub>2</sub>), 57,31 (CH<sub>3</sub>), 103,9, 113,3 (CH), 114,5 (CH), 118,3, 119,7, 125,1 (CH), 134,6 (CH), 136,3, 137,3, 144,0 (CH), 152,0, 153,4; MS (FAB+) = 509 (M+2H, 100%), 440 (31), 215 (19), 113 (19); EM acc. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>4</sub>Br (Requerido, 507,04323; Hallado, 507,04501); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA usando APCl), t<sub>R</sub> (elución en gradiente: MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), 100 mm) = 6,16 min. (M+H = 508,29); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna

35

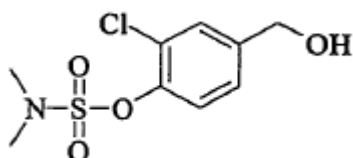
“Symmetry” de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu\text{m}$ ), 4,6 x 150 mm, MeOH / H<sub>2</sub>O 90:10  $t_{\text{R}}$  = 1,96 min. (pureza del 97,5%).

3-Cloro-4-(N,N-dimetilsulfamoil)benzaldehído (OBS02043)



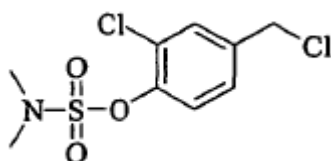
- 5 A una disolución de 3-cloro-4-hidroxibenzaldehído (6,0 g, 38,32 mmol) en N,N-dimetilciclohexilamina (30 ml) a 80 - 90°C, se le añadió cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (4,84 ml, 45,05 mmol). Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 4 h, se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 200 ml), HCl 6 M (ac.) (200 ml), salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio un aceite de color marrón que solidificó dejándolo estar. Se agitó el producto en n-hexano, se filtró y se secó al aire dando OBS02043 como un sólido de color beis (5,36 g, 53%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f$  = 0,92; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 3,06 (6H, s), 7,67 (1H, d, J = 8,4), 7,79 (1H, dd, J = 2,2, 8,4), 7,95 (1H, d, J = 1,8), 9,93 (1H, s).

Alcohol 3-cloro-4-(N,N-dimetilsulfamoil)benílico (OBS02046)



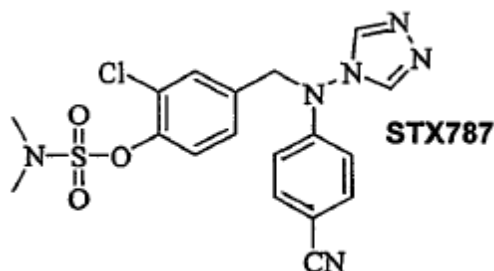
- 15 A una disolución de OBS02043 (5,0 g, 18,96 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,79 g, 20,86 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se extinguió con agua (¡PRECAUCIÓN!) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se volvió a disolver en DCM (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio OBS02046 como un aceite de color dorado-marrón (3,81 g, 76%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f$  = 0,64; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 2,04 (1H, sa, OH), 3,05 (6H, s), 4,66 (2H, s), 7,25 (1H, dd, J = 2,2, 8,4), 7,46 (1H, d, J = 2,2), 7,47 (1H, d, J = 8,1).

Cloruro de 3-cloro-4-(N,N-dimetilsulfamoil)benilo (OBS02052)



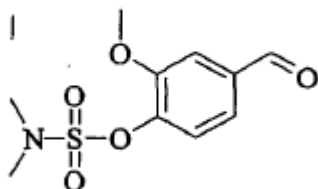
- 25 A una disolución de OBS02046 (3,02 g, 11,37 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,24 ml, 17,05 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Se volvió a disolver y se coevaporó el residuo tres veces con DCM (3 x 20 ml) dando OBS02052 como un aceite de color ámbar (2,68%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f$  = 0,91; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 3,04 (6H, s), 4,52 (2H, s), 7,28 (1H, dd, J = 2,2, 8,4), 7,47 (1H, d, J = 8,5), 7,47 (1H, d, J = 2,2).

Éster 2-cloro-4-[[4-(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]metil]fenílico del ácido dimetilsulfámico (OBS02054, STX787)



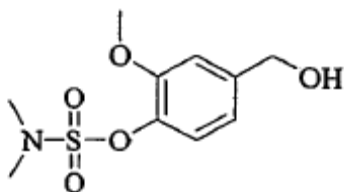
A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,34 g, 8,95 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (1,66 g, 8,95 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 1 h. Entonces se trató la suspensión de color naranja-amarillo con una disolución de OBS02052 (2,67 g, 9,4 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a 80 - 90°C durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio un residuo que se recristalizó en i-PrOH dando OBS02054 como un sólido de color crema pálido (2,03 g, 52%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc (100%)] R<sub>f</sub> = 0,53 (fluorescencia azul a 254 nm); Anal. Calc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>3</sub>Cl: C, 49,9; H, 4,0; N, 19,4%; Hallado: C, 49,7; H, 4,0; N, 19,2%; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 3,01 (6H, s), 4,87 (2H, s), 6,62 (2H, AA'BB'), 7,15 (1H, dd, J = 2,2, 8,4), 7,32 (1H, d, J = 2,2), 7,46 (1H, d, J = 8,4), 7,55 (2H, AA'BB'), 8,18 (2H, s); <sup>13</sup>C-RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) = 38,3 (2 x CH<sub>3</sub>), 56,0 (CH<sub>2</sub>), 102,9, 113,5 (2 x CH), 118,7, 123,4 (CH), 125,8, 128,3 (CH), 130,3 (CH), 133,7 (2 x CH), 134,9, 143,0 (2 x CH), 144,7, 150,9; MS (FAB) = 433 (M+H, 100%), 364 (37); EM acc. para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>6</sub>SO<sub>3</sub>Cl (Requerido M+H, 433,08476; Encontrado M+H, 433,08496); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA usando APCI), t<sub>R</sub> (elución en gradiente: MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C 18 (empaquetamiento: 3,5 μm), 100 mm) = 6,18 min. (M+H = 434,18); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5 μm), 4,6 x 150 mm, MeOH / H<sub>2</sub>O 90:10) t<sub>R</sub> = 1,98 min. (pureza del 99,9%).

20 4-(N,N-Dimetilsulfamoil)-3-metoxibenzaldehído (OBS02011)



A una disolución de vainillina (4,56 g, 30 mmol) en N,N-dimetilciclohexilamina (30 ml) a 80 - 90°C, se le añadió cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (3,79 ml, 35,27 mmol). Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 4 h, se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 200 ml), HCl 6 M (ac.) (200 ml), salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio un aceite de color dorado-amarillo que solidificó dejándolo estar. Se agitó el producto en n-hexano, se filtró y se secó al aire dando OBS02011 como placas de color amarillo (6,92 g, 89%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,65; <sup>1</sup>H-RMN (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) = 2,98 (6H, s), 3,93 (3H, s), 7,44 (1H, d, J = 1,6), 7,48 (1H, dd, J = 1,6, 8,1), 7,53 (1H, d, J = 8,1), 9,92 (1H, s).

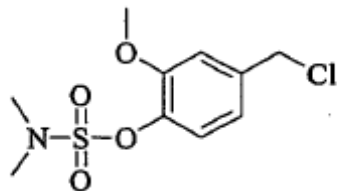
30 Alcohol 4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-metoxibencílico (OBS02014)



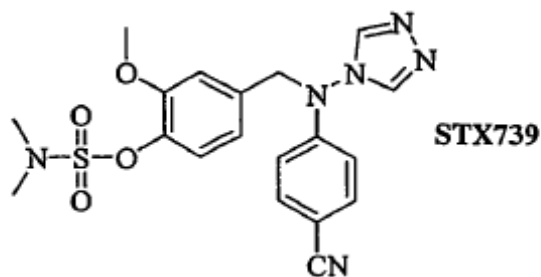
A una disolución de OBS02011 (5,5 g, 21,21 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,88 g, 23,33 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se extinguió con agua (¡PRECAUCIÓN!) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se volvió a disolver en DCM (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 200 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio OBS02014 como un aceite de color amarillo pálido (5,12 g, 92%). CCF [SiO<sub>2</sub>, EtOAc-n-hexano (1:1)] R<sub>f</sub> = 0,18; <sup>1</sup>H-

RMN (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 2,44 (1H, sa, OH), 2,92 (6H, s), 3,84 (3H, s), 4,60 (2H, s), 6,85 (1H, dd,  $J = 2,2, 8,4$ ), 6,97 (1H, d,  $J = 1,8$ ), 7,25 (1H, d,  $J = 8,1$ ).

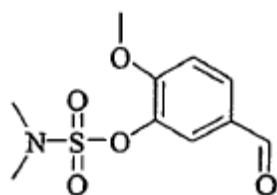
Cloruro de 4-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-metoxibencilo (OBS02016)



- 5 A una disolución de OBS02014 (2,76 g, 10,55 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió cloruro de tionilo (1,15 ml, 15,82 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Se volvió a disolver y se coevaporó el residuo tres veces con DCM (3 x 20 ml) dando OBS02016 como un aceite de color marrón (2,91 g, 99%). CCF [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f = 0,84$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 2,96 (6H, s), 3,90 (3H, s), 4,55 (2H, s), 6,95 (1H, dd,  $J = 1,8, 8,0$ ), 7,01 (1H, d,  $J = 1,8$ ), 7,32 (1H, d,  $J = 8,0$ ).
- 10 Éster 4-[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]metil-2-metoxifenílico del ácido dimetilsulfámico (OBS02017, STX739)



- A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,22 g, 5,67 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (1,0 g, 5,4 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 1 h. Entonces se trató la suspensión de color naranja-amarillo con una disolución de OBS02016 (1,59 g, 5,67 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a 80 - 90°C durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio un residuo que se recristalizó en i-PrOH dando OBS02017 como un sólido de color crema (1,07 g, 46%). CCF [ $\text{SiO}_2$  EtOAc (100%)]  $R_f = 0,26$  (fluorescencia azul a 254 nm); Anal. Calc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{SO}_4$ : C, 38,9; H, 2,9; N, 15,1%; Hallado: C, 38,9; H, 3,0; N, 14,8%;  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) = 2,83 (6H, s), 3,84 (3H, s), 5,07 (2H, s), 6,80 (2H, AA'BB'), 6,90 (1H, dd,  $J = 2, 8$ ), 7,12 (1H, d,  $J = 2$ ), 7,23 (1H, d,  $J = 8$ ), 7,79 (2H, AA'BB'), 8,83 (2H, s);  $^{13}\text{C-RMN}$  (400 MHz,  $d_6$ -DMSO) = 39,1 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 56,8 ( $\text{CH}_3$ ), 57,6 ( $\text{CH}_2$ ), 103,7, 114,1 (2 x CH), 114,5 (CH), 119,7, 121,5 (CH), 124,1 (CH), 134,6 (2 x CH), 135,2, 138,8, 144,0 (2 x CH), 151,8, 152,0; MS (FAB+) = 429 (M+H, 100%), 360 (36), 321 (6), 244 (15), 113 (5); EM acc. para  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{SO}_4$  (Requerido, 429,1341; Hallado, 429,1345); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA usando APC1),  $t_R$  (elución en gradiente: MeCN /  $\text{H}_2\text{O}$  5:95 - MeCN /  $\text{H}_2\text{O}$  95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN /  $\text{H}_2\text{O}$  95:5 MeCN /  $\text{H}_2\text{O}$  5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu\text{m}$ ), 100 mm) = 5,83 min. (M+2H = 430,27); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu\text{m}$ ), 4,6 x 150 mm, MeOH /  $\text{H}_2\text{O}$  90:10)  $t_R = 1,94$  min. (pureza del 99,5%).
- 30 3-(N,N-Dimetilsulfamoil)-4-metoxibenzaldehído (OBS02049)

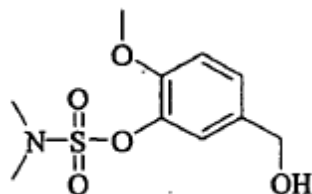


A una disolución de isovainillina (4,56 g, 30 mmol) en N,N-dimetilciclohexilamina (30 ml) a 80 - 90°C, se le añadió cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo (3,79 g, 35,27 mmol). Se agitó la mezcla a esta temperatura durante 4 h, se transfirió a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (100 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (2 x 200 ml), HCl 6 M (ac.)

(200 ml), salmuera (2 x 200 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio un aceite de color marrón que solidificó dejándolo estar. Se agitó el producto en n-hexano, se filtró y se secó al aire dando OBS02049 como un sólido de color amarillo pálido (6,91 g, 89%). CCF [ $\text{SiO}_2$  EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f = 0,57$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 2,98 (6H, s), 3,95 (3H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,4), 7,77 (1H, dd, J = 1,8, 8,4), 7,83 (1H, d, J = 2,2), 9,84 (1H, s).

5

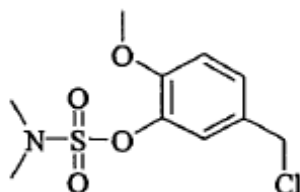
Alcohol 3-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-metoxibencílico (OBS02053)



A una disolución de OBS02049 (5,5 g, 21,21 mmol) en THF anhidro (50 ml) se le añadió borohidruro de sodio (0,88 g, 23,33 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h, se extinguió con agua (¡PRECAUCIÓN!) y se filtró a través de un lecho de Celite. Se concentró el filtrado a vacío y se volvió a disolver en DCM (200 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (2 x 200 ml), se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio OBS02053 como un aceite de color dorado-amarillo (3,26 g, 59%). CCF [ $\text{SiO}_2$ , EtOAc-n-hexano (1:1)]  $R_f = 0,36$ ;  $^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 1,73 (1H, s, OH), 2,97 (6H, s), 3,88 (3H, s), 4,62 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,4), 7,23 (1H, dd, J = 2,2, 8,4), 7,36 (1H, d, J = 2,2).

10

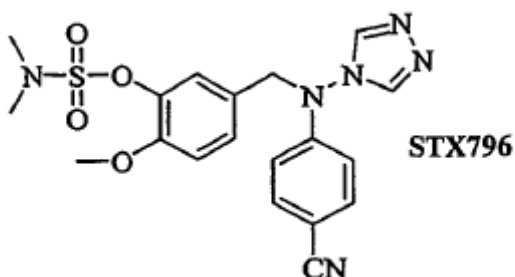
15 Cloruro de 3-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-metoxibencilo (OBS02058)



A una disolución de OBS02053 (2,33 g, 8,89 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se le añadió cloruro de tionilo (0,97 ml, 13,34 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se eliminaron los compuestos volátiles a vacío. Se volvió a disolver y se coevaporó el residuo tres veces con DCM (3 x 20 ml) dando OBS02058 como un aceite de color marrón sensible a la luz (2,07 g, 83%);  $^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) = 2,98 (6H, s), 3,89 (3H, s), 4,54 (2H, s), 6,94 (1H, d, J = 8,4), 7,25 (1H, dd, J = 2,2, 8,4), 7,40 (1H, d, J = 2,2).

20

Éster 5-[(4-ciano-fenil)-[1,2,4]triazol-4-ilamino]metil]-2-metoxifenílico del ácido dimetilsulfámico (OBS02060, STX796)



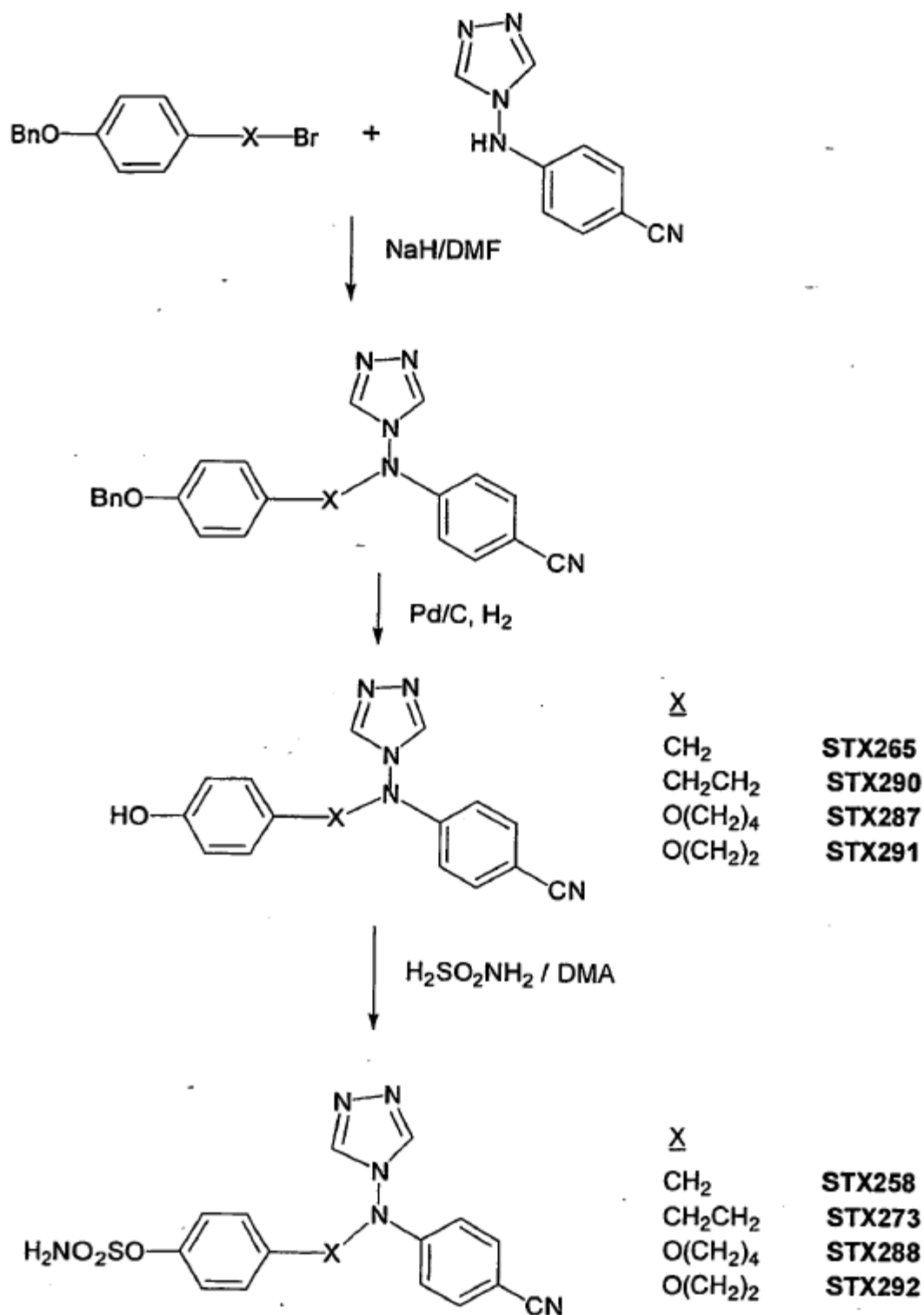
A una suspensión de NaH (dispersión al 60% en aceite, 0,28 g, 6,91 mmol) en DMF anhidra (20 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución de 4-[(4-cianofenil)amino]-4H-[1,2,4]triazol (1,28 g, 6,91 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla bajo nitrógeno durante 1 h. La suspensión de color naranja-amarillo se trató entonces con una disolución de OBS02058 (2,03 g, 7,26 mmol) en DMF anhidra (5 ml) y se agitó la mezcla a 80 - 90°C durante la noche. Se transfirió la mezcla a un embudo de decantación y se diluyó con EtOAc (200 ml). Se lavó la fase orgánica con agua (4 x 200 ml), salmuera (200 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ) y se filtró. La concentración a vacío de los filtrados combinados dio un residuo que se recristalizó en EtOAc-n-hexano dando OBS02060 como un sólido de color crema pálido (2,24 g, 76%);  $^1\text{H-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ) = 2,88 (6H, s), 3,82 (3H, s), 4,79 (2H, s), 6,66 (2H, AA'BB'), 6,83 (1H, d, J = 8,4), 6,94 (1H, dd, J = 2,2, 8,4), 7,30 (1H, d, J = 1,8), 7,53 (2H, AA'BB'), 8,12 (2H, s);  $^{13}\text{C-RMN}$  (270 MHz,  $\text{CHCl}_3$ ) = 38,7 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 56,1 ( $\text{CH}_3$ ), 57,2 ( $\text{CH}_2$ ), 105,1, 112,9 (CH), 113,6 (2 x CH), 118,5, 123,9 (CH), 125,7 (CH), 127,6 (CH), 133,9 (2 x CH), 139,4,

25

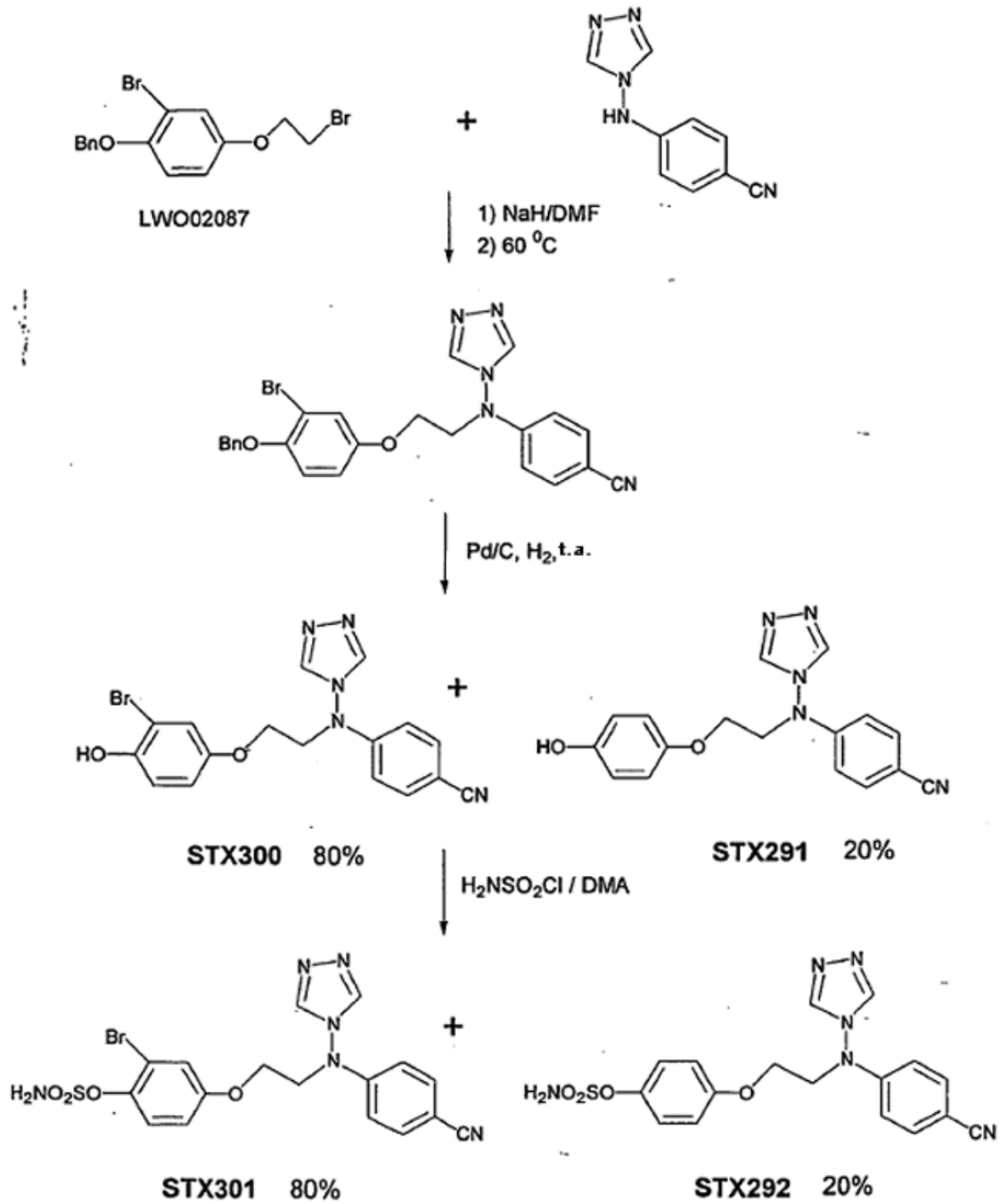
30

142,6 (2 x CH), 150,4, 151,8; MS (FAB+) = 429 (M+H, 100%), 360 (50), 321 (6), 244 (43); EM acc. para  $C_{19}H_{20}N_6SO_4$  (Requerido, 429,1343; Hallado, 429,1345); CL-EM (HPLC Waters 2790 Alliance / espectrómetro de micromasas ZQ con detector PDA usando APCI),  $t_R$  (elución en gradiente: MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 - MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 a lo largo de 10 min. luego MeCN / H<sub>2</sub>O 95:5 - MeCN / H<sub>2</sub>O 5:95 usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento: 3,5  $\mu$ m), 100 mm) = 5,80 min. (M+2H = 430,27); HPLC (inyector automático Waters 717+ con detector PDA, usando columna "Symmetry" de Waters, C18 (empaquetamiento 3,5  $\mu$ m), 4,6 x 150 mm, MeOH / H<sub>2</sub>O 90:10,  $t_R$  = 1,96 min. (pureza del 99,8%).

Síntesis de STX258, 265, 273, 287, 288, 290, 291, 292

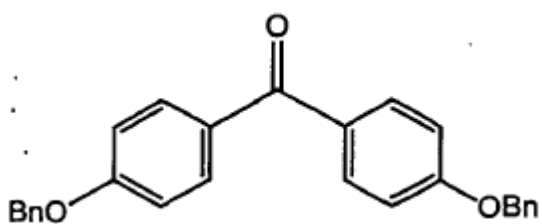


Síntesis de STX300 y STX301



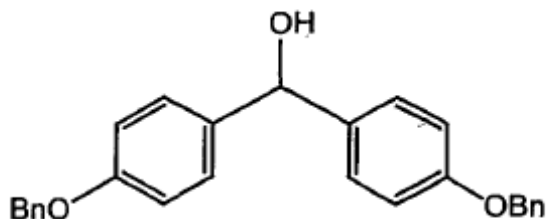
Compuestos de fórmula IV

Bis-(4-benciloxifenil)metanona (LWO02007A)



5 A una disolución de 4,4'-dihidroxibenzofenona (5,0 g, 23,34 mmol) en DMF anhidra (150 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2,1 g, 51,35 mmol), en dos porciones. Tras agitar durante 20 min., momento en el cual no se observó más evolución de hidrógeno, se añadió bromuro de bencilo (8,96 g, 51,35 mmol). Entonces se agitó la suspensión de color amarillo resultante bajo una atmósfera de nitrógeno a 100°C durante 1 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua (500 ml) a la suspensión y se filtró el precipitado que se formó y se lavó exhaustivamente con agua. Tras secar al aire durante la noche a temperatura ambiente, se recrystalizó el sólido de color blanco (10,1 g) que se recogió en tolueno caliente dando LWO02007A como cristales en placa-escamosos de color blanco (8,92 g, 22,61 mmol, 96,9%); p.f. 188-190°C.

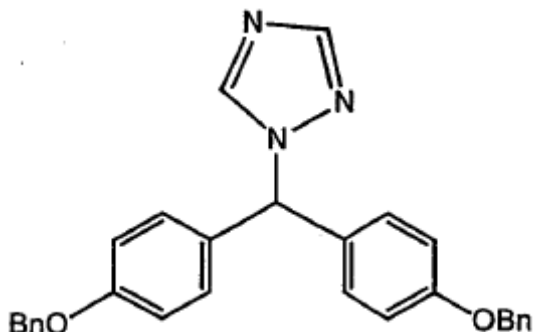
Bis-(4-benciloxifenil)metanol (LWO02018)



10

15 A una disolución de LWO02007A (3,50 g, 8,873 mmol) en THF anhidro (250 ml) a 0°C se le añadió una suspensión de hidruro de litio y aluminio (95%, 425 mg, 10,65 mmol) en THF anhidro (20 ml). Tras agitar durante 30 min. a temperatura ambiente, se concentró la suspensión/mezcla de color gris y se añadió acetato de etilo (200 ml) al residuo húmedo que se obtuvo. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 M (200 ml), luego con salmuera (4 x 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>) se filtró y se evaporó dando LWO02018 como un residuo de color blanco/amarillo pálido (3,56 g); p.f. 113-120°C;  $\square_1$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 5,06 (4H, s, OCH<sub>2</sub>), 5,58 (1H, d, J 4,3 Hz, CH), 5,67 (1H, d, J 4,3 Hz, intercambiado con D<sub>2</sub>O, OH), 6,93 (4H, AA'BB'), 7,23 (4H, AA'BB') y 7,38 (10H, m, Bn).

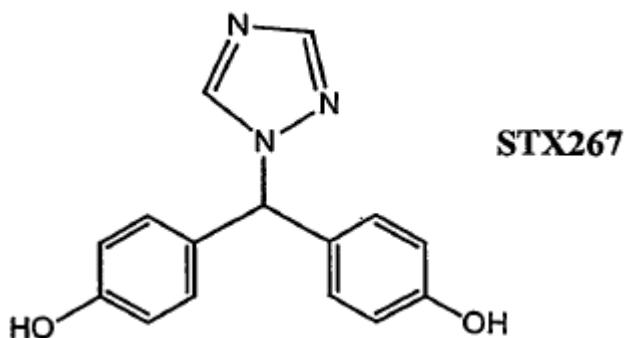
1-[Bis-(4-benciloxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (LWO02019)



20 Se calentó una mezcla de LWO02018 (3,26 g, 8,222 mmol) y 1H-1,2,4-triazol (695 mg, 9,866 mmol) en tolueno (350 ml) en presencia de ácido p-toluenosulfónico (650 mg) en condiciones de Dean Stark durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente y la evaporación del disolvente, se disolvió el residuo de color amarillo claro que se obtuvo en acetato de etilo (300 ml). Se lavó la fase orgánica con NaOH 1 M (2 x 100 ml), luego con salmuera (3 x 50 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un residuo de color amarillo claro/marrón (3,36 g). Se disolvió este producto en bru-  
25 to en acetato de etilo caliente (30 ml) y se añadió hexano (15 ml) en porciones. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se obtuvo LWO02019A como cristales de color amarillo (2,50 g, 5,586 mmol, 68%); p.f. 134-137°C;  $\square_1$  (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 5,09 (4H, s, 2 x OCH<sub>2</sub>), 6,94 (1H, s, CH), 7,01 (4H, AA'BB'), 7,14 (4H, AA'BB'), 7,29-7,47 (10H, m, Bn), 8,03 (~1H, s, C3'-H) y 8,53 (1H, s, C5'-H); EMBR (FAB+) 447,3[17, M<sup>+</sup>], 379,3[100, (M-triazol)<sup>+</sup>], 288,2 [8, (M-triazol-Bn)<sup>+</sup>], 91,1[75, Bn<sup>+</sup>]; EMBR (FAB-): no se observó ningún pico; EMAR (FAB+) 447,19588 C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requiere 447,19468.  
30 Hallado: C 77,6, H 5,63, N 9,26; C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requiere C 77,83, H 5,63, N 9,37.

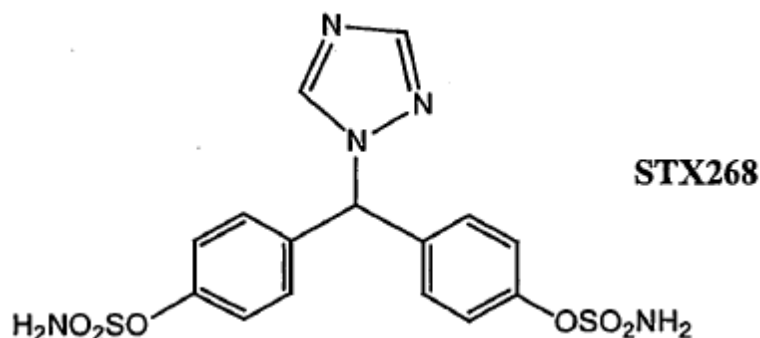
1-[Bis-(4-hidroxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (LWO02020, STX267)





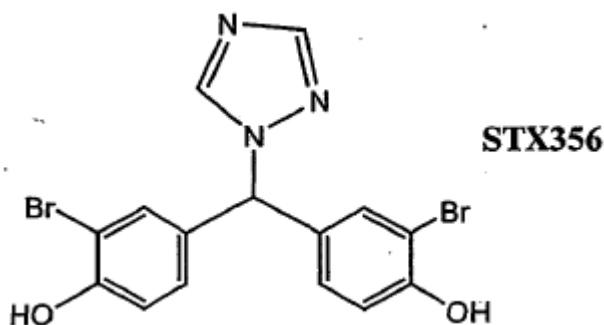
A una disolución de LWO02019 (1,50 g, 3,356 mmol) en THF destilado (50 ml) se le añadió metanol (30 ml) y Pd/C (10%, 75 mg). Se agitó la suspensión negra a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (globo) a lo largo del fin de semana. Tras la eliminación mediante filtración y lavados exhaustivos del catalizador soportado con THF destilado, se evaporó el filtrado dando un residuo de color amarillo claro espumoso (839 mg, 3,319 mmol, 93,5%). Se disolvió este producto en bruto en THF caliente (15 ml) y se añadió hexano (10 ml) en porciones. Tras el enfriamiento, se obtuvo LWO02020A como cristales de color blanco (483 mg); p.f. 230°C;  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 6,73 (4H, AA'BB'), 6,79 (1H, s, CH), 6,99 (4H, AA'BB'), 8,01 (~1H, s, C3'-H), 8,45 (1H, s, C5'-H) y 9,52 (~2H, s, intercambiado con  $\text{D}_2\text{O}$ , 2 x OH);  $^{13}\text{C}$  (100,4 MHz, DMSO- $d_6$ ) 65,2 (d, CH), 115,3 (d, Ar), 129,3 (d, Ar), 129,9 (s, Ar), 144,0 (d, C5'), 151,8 (d, C3'), 157,1 (s, Ar-OH). Hallado: C 67,2, H 5,08, N 15,4;  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$  requiere C 67,4, H 4,90, N 15,72.

1-[Bis-(4-sulfamoiloxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (LWO02021, STX268)



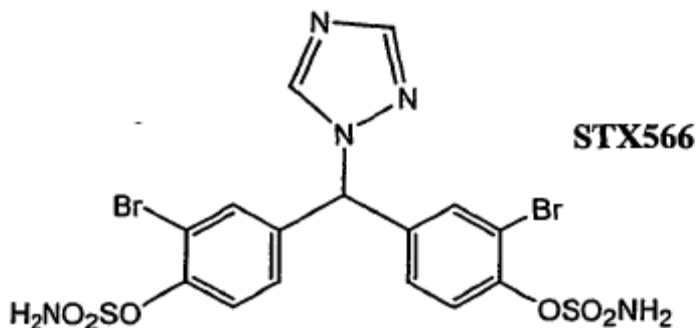
A una disolución de LWO02020 (257 mg, 1,336 mmol) en N,N-dimetilacetamida (20 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de sulfamoilo en tolueno (aproximadamente 0,68 M, 7,8 ml). Tras agitar la mezcla de reacción durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (100 ml): La fase orgánica que se separó se lavó con salmuera (100 ml, 4 x 50 ml), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando un jarabe/residuo de color marrón claro (612 mg). Se purificó este producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo) y la segunda fracción que se recogió dio LWO02021A como un residuo de color blanco (310 mg, 728,7 mmol, 54,5%); p.f. 70-85°C;  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7,19 (1H, s, CH), 7,30 (4H, AA'BB'), 7,36 (4H, AA'BB'), 8,03 (~4H, s a, intercambiado con  $\text{D}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{NSO}_2$ ), 8,10 (~1H, s, C3'-H) y 8,63 (1H, s, C5'-H); EMBR (FAB+): 851,2[6, (2M+H) $^+$ ], 579,2[10, (M+H+NBA) $^+$ ], 426,2[60, (M+H) $^+$ ], 357,2[100, (M-triazol) $^+$ ]; (FAB-): 849,1 [16, (2M-H)], 578,1[35, (M+NBA)], 424,1[100, (M-H)], 345,2[25, (M- $\text{H}_2\text{NSO}_2$ )]; EMAR (FAB+) 426,05452  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$  requiere 426,05420.

1-[Bis-(3-bromo-4-hidroxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (JRL01105, STX356)



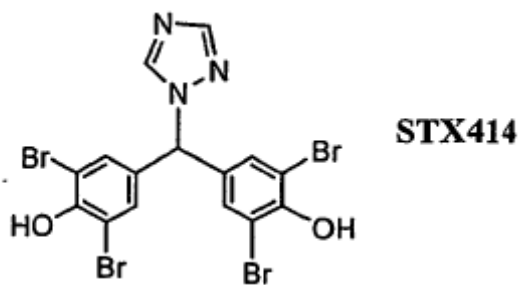
5 A una disolución en agitación de 1-[bis-(4-hidroxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (STX267, 500 mg, 1,87 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 1:1 (40 ml) a -78°C bajo nitrógeno, se le añadió una disolución de tribromuro de benciltrimetilamonio (1,49 g, 3,74 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/meOH 1:1 (10 ml) gota a gota a lo largo de 45 min. Se mantuvo la mezcla de color naranja a 0°C durante 7 h y luego a temperatura ambiente durante la noche, momento en el cual la disolución se había vuelto incolora. Se evaporó la mezcla de reacción y se disolvió el residuo que se obtuvo en una mezcla de agua (100 ml) y EtOAc (100 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo adicionalmente con EtOAc (2 x 50 ml). Se combinaron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporaron. Se fraccionó el producto en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo, 1:3) y la segunda fracción que se recogió dio JRL01105 (STX356) (485 mg) como un sólido de color blanco a aproximadamente una pureza del 97%; <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 6,90 (1H, s, CH), 6,93 (2H, d, J 8,6 Hz), 7,03 (2H, dd, J 2,1 y 8,6 Hz), 7,30 (2H, d, J 2,1 Hz), 8,06 (1H, s), 8,56 (1H, s) y 10,45 (2H, s a, intercambiado con D<sub>2</sub>O, 2 x OH). La principal impureza fue el derivado monobromado de STX356. Se purificó adicionalmente una pequeña cantidad de esta fracción mediante HPLC semipreparativa (Waters PrepLC RP 18, 25 x 10 mm, velocidad de flujo: 10 ml/min., fase móvil: MeOH/H<sub>2</sub>O, 60:40). Se recogió la fracción con un tiempo de retención de 5,5 min. y tras la evaporación dio un sólido de color blanco; p.f. 198-205°C (dec.). Hallado: C 42,2, H 2,65, N 9,79; C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requiere C 42,38, H 2,61, N 9,89.

1-[Bis-(3-bromo-4-sulfamoiloxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (JRL01109, STX566)



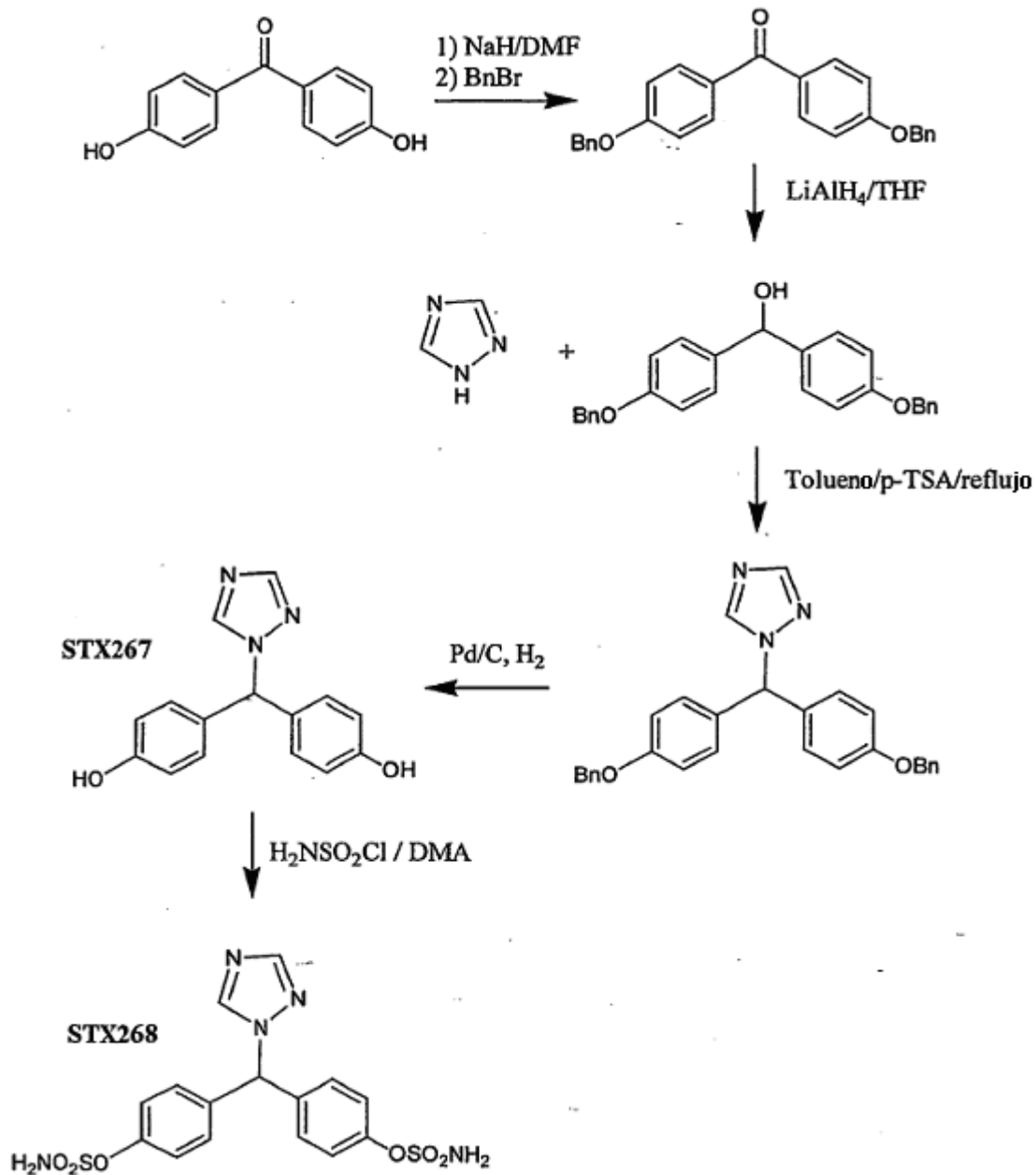
20 A una disolución de JRL01105 (175 mg, 412 μmol) en N,N-dimetilacetamida (15 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió cloruro de sulfamoilo (4,4 eq.). Tras agitar la mezcla de reacción durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó la mezcla resultante con salmuera (50 ml, 4 x 20 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando JRL01109 como un residuo de color amarillo pálido (210 mg); p.f. 98 - 102°C; <sup>1</sup>H (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7,21 (1H, s, CH), 7,38 (2H, dd, J 2,1 y 8,4 Hz), 7,55 (2H, d, J 8,4 Hz), 7,66 (2H, d, J 2,1 Hz), 8,15 (1H, s), 8,32 (4H, s a) y 8,69 (1H, s); EMBR (FAB+): 584,0[10, (M+H)<sup>+</sup>], 515,0(10), 391,0[100, (M-2H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>]; EMAR (FAB+): 583,87219 C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> requiere 583,87318.

1-[Bis-(3,5-dibromo-4-sulfamoiloxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (LWO02128A, STX414)



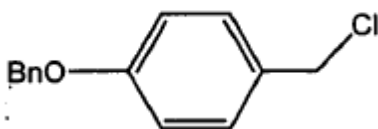
Se disolvió 1-[bis-(4-hidroxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (450 mg, 1,684 mmol) en ácido acético caliente (100 ml). Tras enfriar hasta temperatura de hielo/agua, se añadió acetato de potasio (3,3 g, 33,67 mmol) a la mezcla de color amarillo seguido de una disolución de bromo en ácido acético gota a gota (1,1 g/10 ml de ácido acético, 7,5 ml, 5,061 mmol) a lo largo de un periodo de 30 min. Tras agitar durante otros 30 min., se añadió agua (20 ml) al gel/sólido de color amarillo pálido resultante y se evaporó la mezcla completa dando un residuo húmedo de color amarillo pálido/beis. Se diluyó este producto en bruto con acetato de etilo (150 ml) y se lavó la fase orgánica azul-verde con salmuera (4 x 100 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó dando un residuo de color amarillo ligeramente húmedo (1,2 g). Tras dejarlo estar en el matraz de fondo redondo sin tapar a temperatura ambiente durante la noche, se obtuvo un residuo de color amarillo/marrón (850 mg) que tras trituración con acetona (10 ml) dio depósitos de color amarillo. Tras filtración y lavado con más acetona, se secó al aire el polvo de color amarillo pálido recogido dando LWO02128A (205 mg, 21%); p.f. 223-235°C (dec.); <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6,97 (1H, s, CH), 7,40 (4H, s, Ar), 8,11 (1H, s, triazol-H), 8,64 (1H, s, triazol-H) y 10,23 (2H, s a, intercambiado con D<sub>2</sub>O, 2 x OH); EMBR (FAB+) 584,0 [48, (M+H)<sup>+</sup>], 513,0 [68, (M-triazol)<sup>+</sup>], 427,4 (95), 260,1 (88), 193,2 [100, ((M-4Br - triazol)<sup>+</sup>]; EMBR (FAB-) 579,8 (100, M<sup>-</sup>), 455,1 (40), 276,1 (70), 195,1 (60); EMAR (FAB-) 579,73119, C<sub>15</sub>H<sub>8</sub><sup>79</sup>Br<sub>3</sub><sup>81</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> requiere 579,73295.

Síntesis de STX267 y STX268



Compuestos de fórmula V

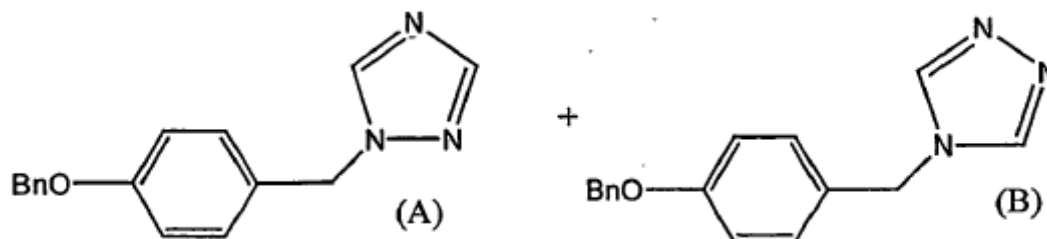
Cloruro de 4-benciloxibencilo (LWO02011)



- 5 A una disolución de alcohol 4-benciloxibencilo (5,0 g, 22,64 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura de hielo/agua se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (2,5 ml, 33,96 mmol). Se agitó la disolución rosa/roja transparente resultante a 0°C durante otros 40 min. antes de evaporarse dando un residuo de color verde claro/amarillo. Tras la coevaporación del producto en bruto con diclorometano tres veces, se obtuvo un residuo cremoso (5,77 g) que se disolvió en tolueno caliente (3 ml) y se trató en porciones con hexano (60 ml). Tras dejarlo estar a temperatura ambiente, se obtuvo LWO02011A como cristales de color blanco (2,89 g, 12,42 mmol). Se obtuvo una segunda recogida (LWO02011B, 1,41 g, 6,06 mmol, rendimiento total: 81,6%) del producto a partir del residuo de la disolución madre de la primera recogida
- 10

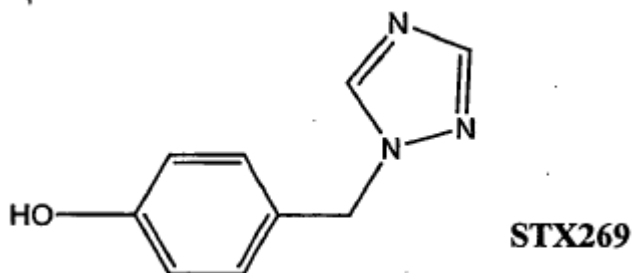
una vez que se había recristalizado en hexano caliente (20 ml); p.f. 74-80°C;  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 4,72 (2H, s,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 5,11 (2H, s,  $\text{OCH}_2$ ), 7,01 (2H, m, Ar) y 7,39 (7H, m, Ar).

1-(4-Benciloxibencil)-1H-[1,2,4]triazol (A) y 4-(4-benciloxibencil)-4H-[1,2,4]triazol (B) (LWO02013)



- 5 Se agitó una suspensión de (1H)-1,2,4-triazol (890 mg, 12,89 mmol), cloruro de 4-benciloxibencilo (2,0 g, 8,594 mmol), carbonato de potasio anhidro (1,19 g) en N,N-dimetilformamida (20 ml) agitó a 90-95°C durante 4 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con hidróxido de sodio 1 M (150 ml) y luego con salmuera (4 x 50 ml). Entonces se secó la fase orgánica ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y se evaporó dando un residuo de color blanco (2,16 g). Se disolvió este producto en bruto en acetato de etilo caliente (15 ml) y se añadió hexano en porciones a la disolución resultante. Tras el enfriamiento, se obtuvo LWO02013 como cristales de color blanco (1,34 g, 5,051 mmol). La  $^1\text{H}$  RMN ha sugerido que LWO02013 contiene una mezcla 1 : 1 de los isómeros anteriores (A y B).

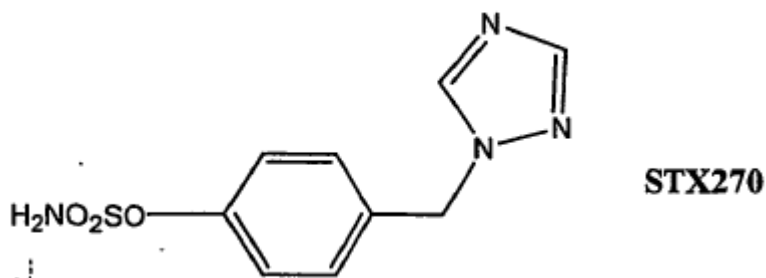
4-[1,2,4]Triazol-1-ilmetilfenol (LWO02015A, STX269)



- 15 A una disolución de LWO02013 (1,25 g, 4,711 mmol) en THF destilado (50 ml) se le añadió etanol absoluto (10 ml) y Pd/C (10%, 70 mg). Se agitó la suspensión negra resultante a temperatura ambiente durante 72 h bajo una atmósfera de hidrógeno (globo). Tras la eliminación por filtración y los lavados del catalizador soportado exhaustivamente con THF destilado, se evaporó el filtrado dando un residuo de color blanco (580 mg) que se recristalizó en acetona/hexano dando LWO02015A como cristales blanquecinos (298 mg, 1,701 mmol). Se obtuvo una segunda recogida (LWO02015B, 77 mg, 439,5 mmol, rendimiento total: 45,4%) del producto a partir del residuo de la disolución madre cuando se recristalizó de la misma manera; p.f. 145-148°C [Bib.<sup>1</sup> 143-146°C (cloroformo/éter de pet.)];  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 5,26 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ), 6,73 (2H, m, Ar), 7,13 (2H, m, Ar), 7,94 (1H, s,  $\text{C}3\text{'-H}$ ), 8,58 (1H, s,  $\text{C}5\text{'-H}$ ) y 9,50 (1H, s, intercambiado con  $\text{D}_2\text{O}$ , OH); EMBR (FAB+): 351,2[10, (2M+H)<sup>+</sup>], 176,2[100, (M+H)<sup>+</sup>], 107,1[47, (M-Triazol)<sup>+</sup>], (FAB-): 481,3[30, (M+2NBA)], 349,2[27, (2M-H)], 328,2[100, (M+NBA)], 221,2(23), 174,2[100, (M-H)<sup>-</sup>]; EMAR (FAB+) 176,08183  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$  requiere 176,08239. Hallado: C 61,6, H 5,11, N 23,6;  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$  requiere C 61,70, H 5,18, N 23,99.

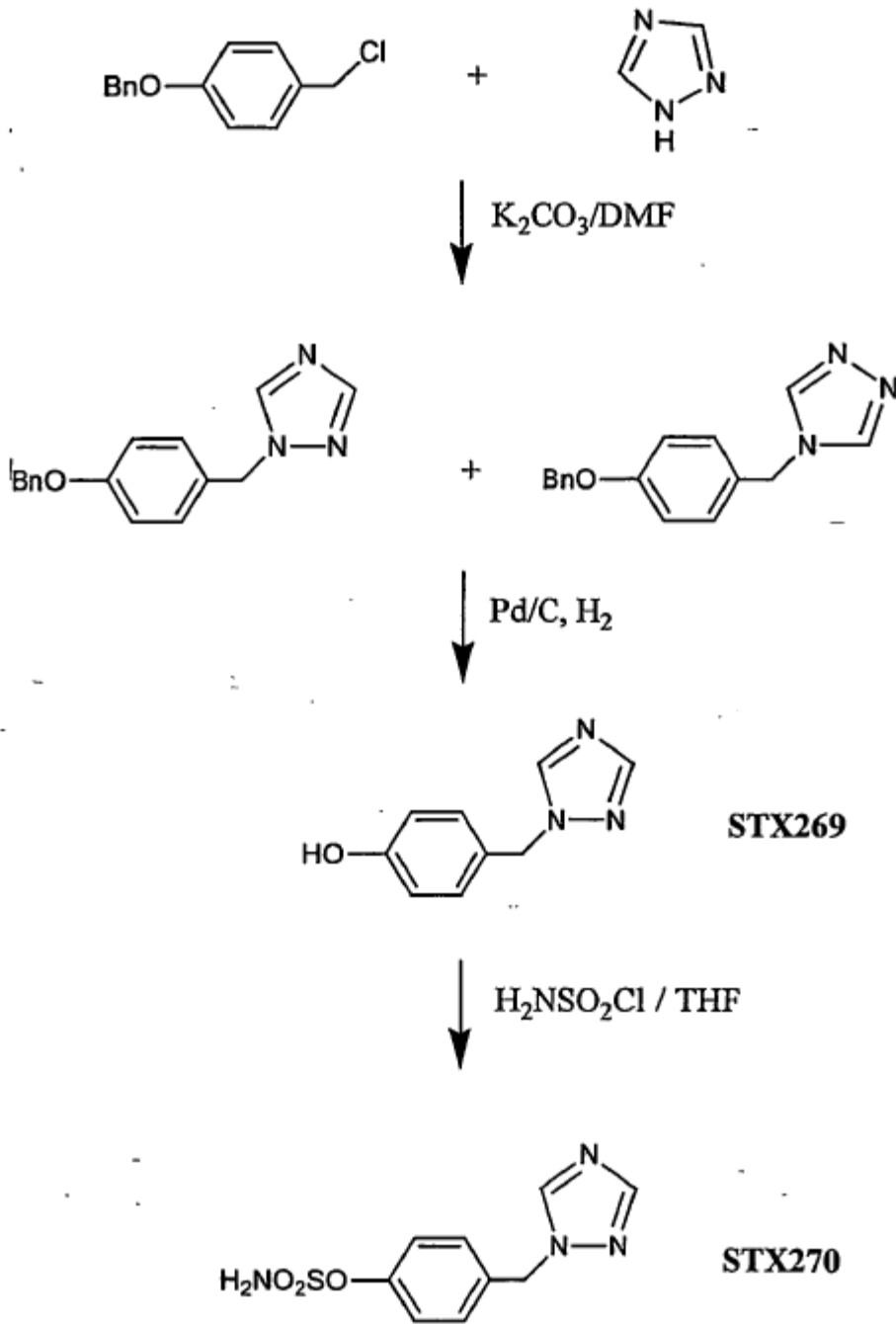
<sup>1</sup> Abdreubu *et. al.* (1989) *Farmaco* 44(9) 831-842.

Éster 4-[1,2,4]triazol-1-ilmetilfenílico del ácido sulfámico (LWO02017A, STX270)



5 A una disolución de LWO02015A (150 mg, 856,2  $\mu$ mol) en THF destilado (10 ml) a 0°C se le añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 36 mg, 899  $\mu$ mol). Tras agitar durante 10 min. momento en el cual no se observó más evolución de hidrógeno, se añadió cloruro de sulfamoilo en tolueno (aproximadamente 0,68 M, 2,5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó la suspensión de color blanco fina resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (70 ml) y se lavó con salmuera (100 ml, 3 x 50 ml). Se secó la fase orgánica que se separó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó dando un residuo de color blanco (144 mg) que se recristalizó en acetona/hexano dando LWO02017A como cristales de color blanco (71 mg, 279,2  $\mu$ mol, 32,6%);  $\nu_{max}$ . (KBr) 3352, 3127, 2880, 2646, 1509, 1369, 1183, 1158  $cm^{-1}$ ;  $\delta_H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 5,44 (2H, s,  $CH_2$ ), 7,27 (2H, AA'BB'), 7,38 (2H, AA'BB'), 8,0 (~2,7H, m, reducido a un protón, singlete, tras intercambio con  $D_2O$ , C3'-H y  $H_2NSO_2$ ) y 8,68 (1H, s, C5'-H); Hallado: C 42,6, H 4,01, N 21,7;  $C_9H_{10}N_4O_3S$  requiere C 42,51, H 3,96, N 22,03.

Síntesis de STX269 y STX270

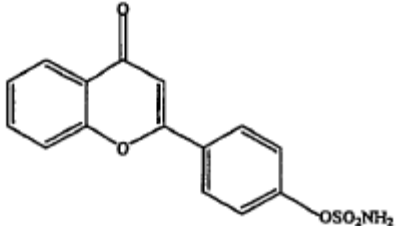
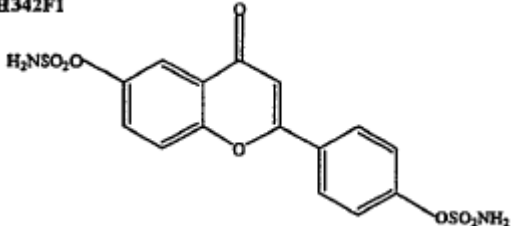
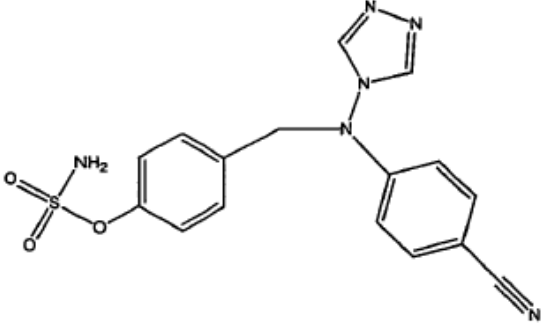
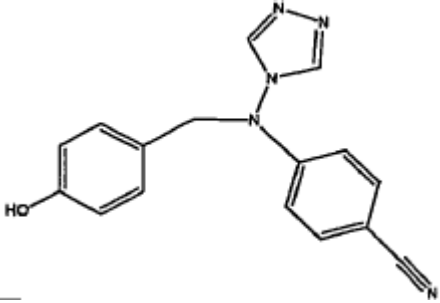
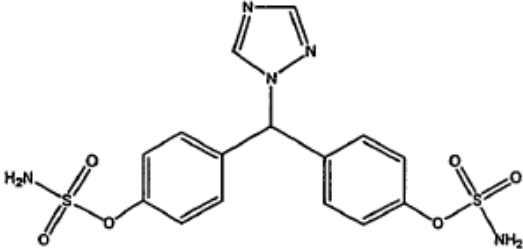


Datos biológicos

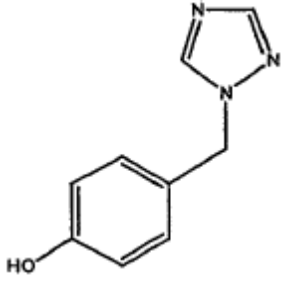
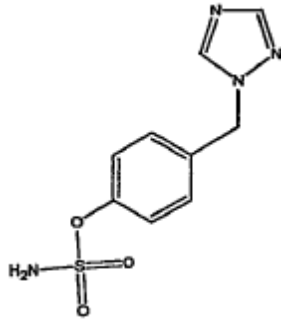
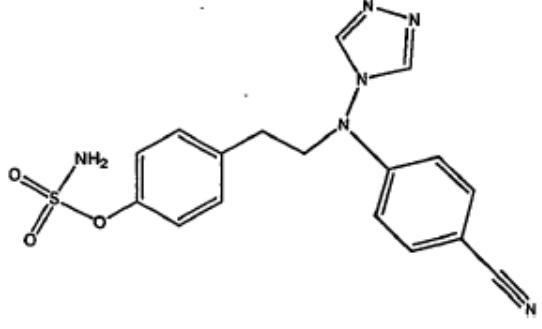
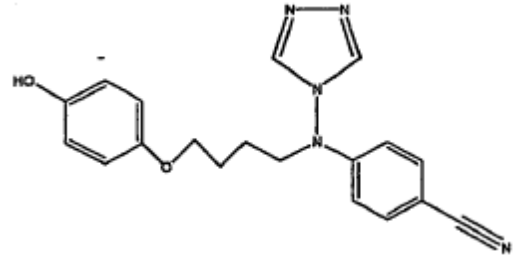
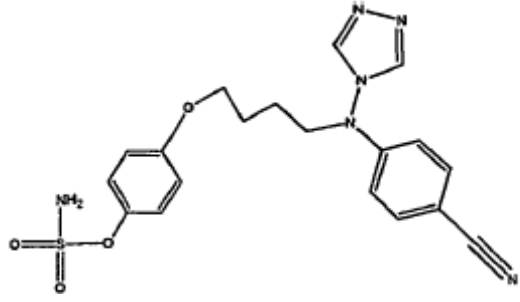
Se sometieron a prueba los compuestos para determinar la inhibición de la aromatasa y la esteroide sulfatasa según los protocolos anteriores. Se encontró que cada compuesto según la presente invención inhibía la esteroide sulfatasa y la aromatasa.

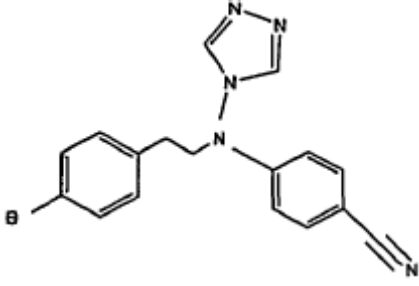
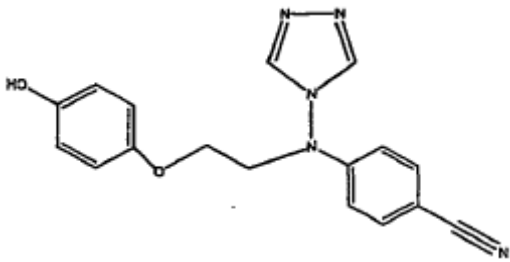
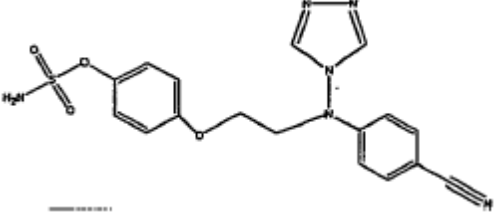
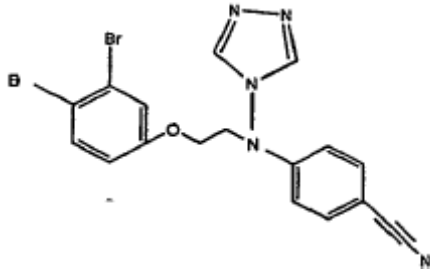
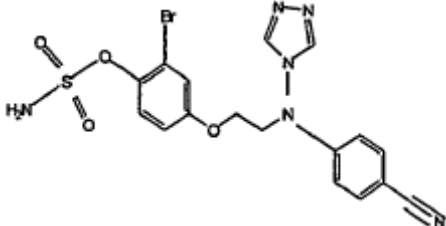
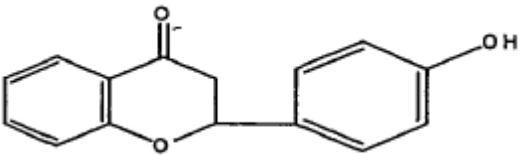
5

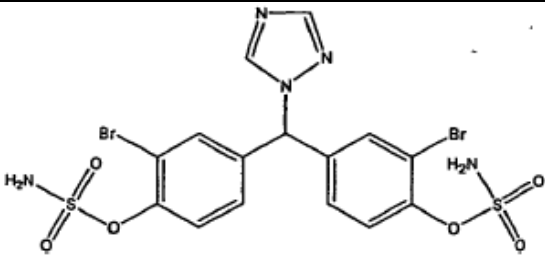
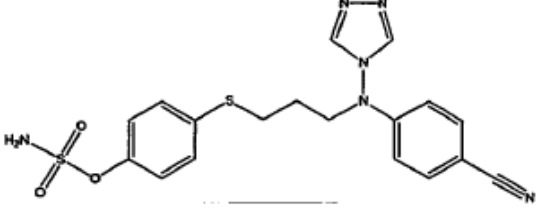
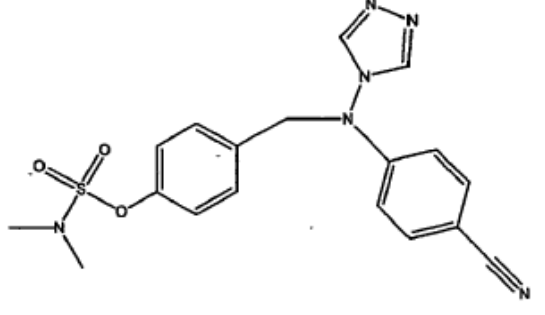
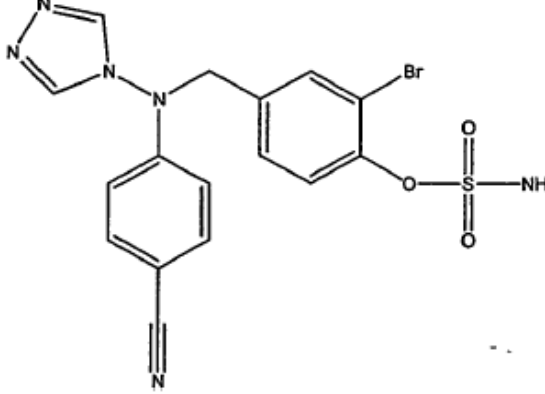
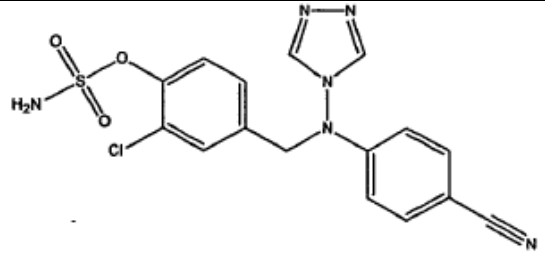
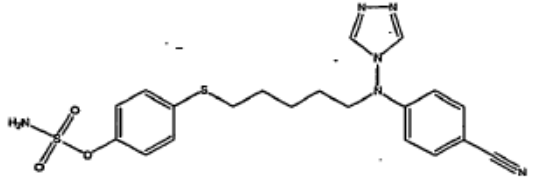
Se registraron los siguientes datos *in vitro*.

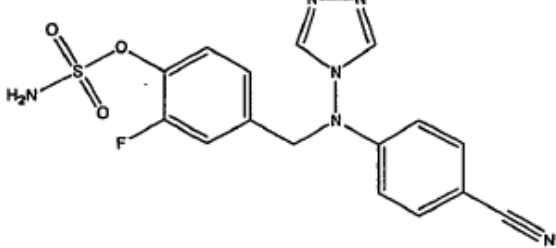
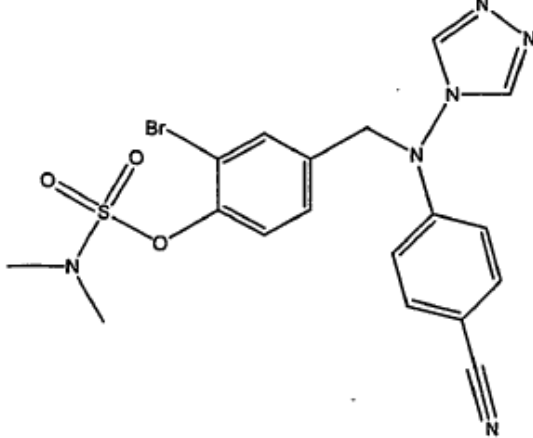
Compuesto	Estructura	AROMATASA Cl <sub>50</sub> (nM)	SULFATASA Cl <sub>50</sub> (nM)
H340F1 (Ejemplo de referencia)	<b>H340F1</b> 	(inhibición del 59% a 10 μM) Cl <sub>50</sub> > 10 μM	10 μM
H342F1 (Ejemplo de referencia)	<b>H342F1</b> 	(No se observó inhibición)	90
(STX258 (Ejemplo de referencia)		100	227
STX265 (Ejemplo de referencia)		23	n.d.
STX 268 (Ejemplo de referencia)		3044	>10000 (31% a 10 μM)



<p>STX269 (Ejemplo de referencia)</p>		<p>Inhibición del 41% a 10 μM</p>	<p>n.d.</p>
<p>STX270 (Ejemplo de referencia)</p>		<p>Inhibición del 62% a 10 μM</p>	<p>Inhibición del 14% a 10 μM en microsomas placentarios</p>
<p>STX273 (Ejemplo de referencia)</p>		<p>Inhibición del 62% a 0,1 μM</p>	<p>n.d.</p>
<p>STX 287 (Ejemplo de referencia)</p>		<p>4,4</p>	<p>n.d.</p>
<p>STX 288 (Ejemplo de referencia)</p>		<p>31</p>	<p>&gt; 10 μM</p>

STX 290 (Ejemplo de referencia)		1,3	n.d.
STX 291 (Ejemplo de referencia)		26	n.d.
STX 292 (Ejemplo de referencia)		767	> 10 $\mu$ M
STX 300		1,6	n.d.
STX 301		119	n.d.
STX 310 (Ejemplo de referencia)		(inhibición del 42% a 10 $\mu$ M) $Cl_{50}$ > 10 $\mu$ M	n.d.

STX 566		4,9	476
STX 597 (Ejemplo de referencia)		0,51	>10000
STX 636		9	>10000 (6,6% a 10 μM)
STX 681		0,82	39
STX 694		2,3	20
STX 699 (Ejemplo de referencia)		0,73	1000

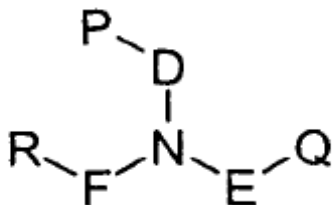
<p>STX 700</p>		<p>12</p>	<p>40</p>
<p>STX 732</p>		<p>19</p>	<p>&gt;10000 (12% a 10 μM)</p>

Se registraron datos in vivo usando los ensayos con animales descritos anteriormente de aromatasa y STS. Se administraron los compuestos relevantes y se determinó para cada animal tanto la actividad aromatasa como la STS. Los datos se muestran en las figuras 3 y 4.

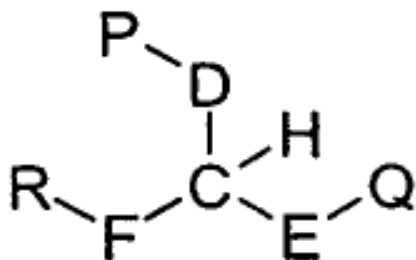
- 5 Aunque la invención se ha descrito en relación con realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención tal como se reivindica no debe limitarse indebidamente a tales realizaciones específicas.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula III o IV

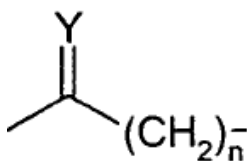


Fórmula III



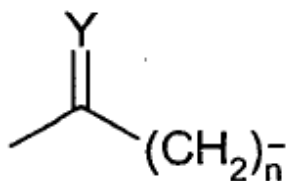
Fórmula IV

- 5 en las que
- D, E y F son cada uno independientemente entre sí un grupo de unión opcional;
- P es un anillo triazol, Q y R son independientemente entre sí un sistema de anillos carbocíclico, aromático de 6 miembros;
- al menos uno de P, Q y R está sustituido con uno o más átomos de halógeno; y
- 10 al menos Q comprende un grupo sulfamato.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos uno de los grupos de unión opcionales está presente.
3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que sólo uno de los grupos de unión opcionales está presente.
- 15 4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los grupos de unión opcionales se seleccionan independientemente de C=O y grupos hidrocarbilo.
5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los grupos de unión opcionales se seleccionan independientemente de C=O y grupos hidrocarburo lineales o ramificados que contienen al menos un heteroátomo en el grupo.
- 20 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los grupos de unión opcionales se seleccionan independientemente de C=O y grupos hidrocarburo y un grupo de fórmula



en la que n es de 1 a 6 e Y = oxígeno, azufre o CH<sub>2</sub>.

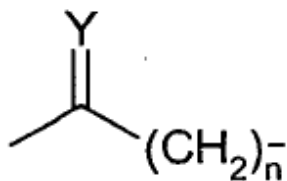
- 25 7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los grupos de unión opcionales se seleccionan independientemente de C=O y grupos hidrocarburo lineales o ramificados que tienen una cadena de carbono de desde 1 hasta 6 átomos de carbono y un grupo de fórmula



en la que n es de 1 a 6 e Y = oxígeno, azufre o  $CH_2$ .

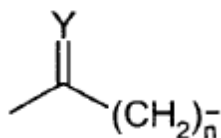
8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que E se selecciona de grupos hidrocarburo lineales o ramificados que contienen al menos un heteroátomo en el grupo.

5 9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que E se selecciona de grupos hidrocarburo que comprenden al menos 2 carbonos y un grupo de fórmula



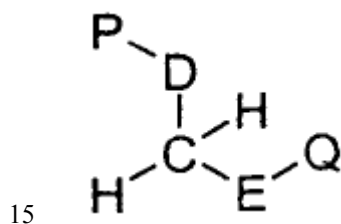
en la que n es de 1 a 6 e Y = oxígeno, azufre o  $CH_2$ .

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que E se selecciona de grupos hidrocarburo lineales o ramificados que tienen una cadena de carbono de desde 2 hasta 6 átomos de carbono y un grupo de fórmula



en la que n es de 1 a 6 e Y = oxígeno, azufre o  $CH_2$ .

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores de fórmula V



Fórmula V

en la que

D y E son cada uno independientemente entre sí un grupo de unión opcional,

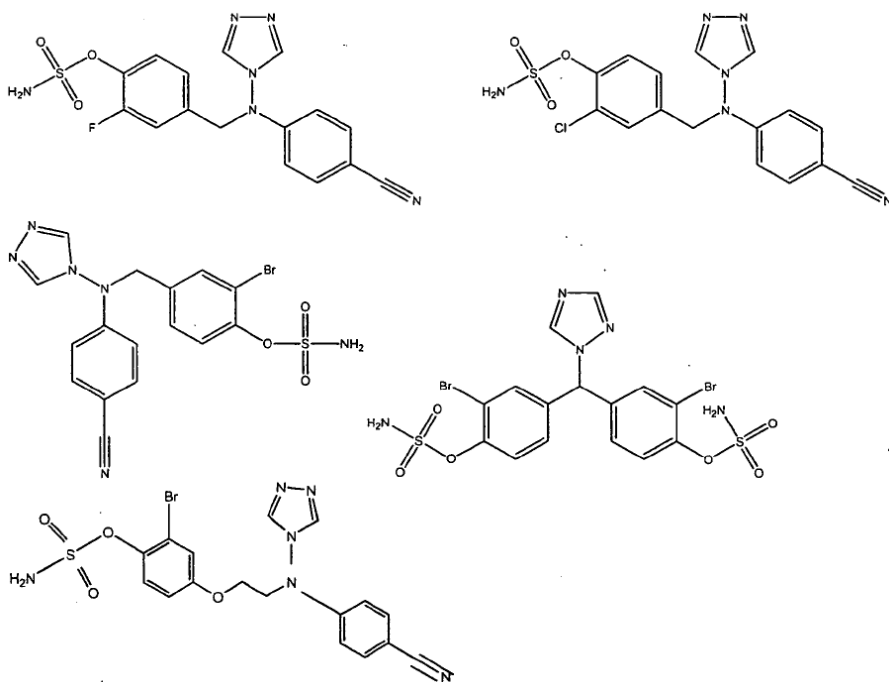
P y Q son independientemente entre sí un sistema de anillos; y

al menos Q comprende un grupo sulfamato.

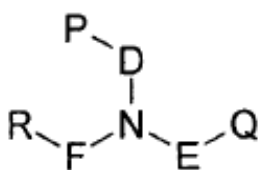
20 12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que P es 4H-1,2,4-triazol.

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que P es 1H-1,2,4-triazol.

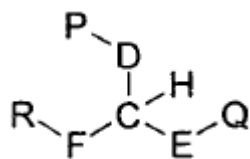
14. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionándose el compuesto del grupo que consiste en



15. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en medicina.
16. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 opcionalmente mezclado con un portador, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 5 17. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para su uso en la terapia de un estado o enfermedad asociado con STS y/o aromatasa y/o ciclo celular y/o apoptosis y/o crecimiento celular.
18. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para su uso en la terapia de un estado o enfermedad asociado con STS y aromatasa.
- 10 19. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para su uso en la terapia de un estado o enfermedad asociado con niveles adversos de STS y/o niveles adversos de aromatasa y/o ciclo celular y/o apoptosis y/o crecimiento celular.
- 20 20. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para su uso en la terapia de un estado o enfermedad asociado con niveles adversos de STS y niveles adversos de aromatasa.
- 15 21. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad STS y/o inhibir la actividad aromatasa.
22. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad STS e inhibir la actividad aromatasa.
- 20 23. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para su uso en la terapia de un estado o enfermedad asociado con aromatasa, en el que el compuesto es de fórmula III o IV



Fórmula III



Fórmula IV

en las que

D, E y F son cada uno independientemente entre sí un grupo de unión opcional,

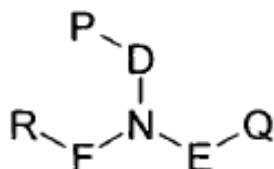
5 P es un anillo triazol, Q y R son independientemente entre sí un sistema de anillos carbocíclico, aromático de 6 miembros;

al menos uno de P, Q y R está sustituido con uno o más átomos de halógeno y

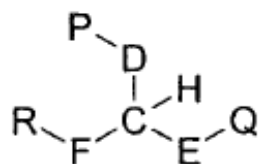
al menos Q comprende un grupo sulfamato.

24. Uso según la reivindicación 23, en el que el estado o enfermedad está asociado con STS y aromatasa.

10 25. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para su uso en la terapia de un estado o enfermedad asociado con niveles adversos de aromatasa, en el que el compuesto es de fórmula III o IV



Fórmula III



Fórmula IV

en las que

D, E y F son cada uno independientemente entre sí un grupo de unión opcional,

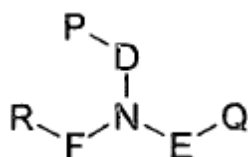
15 P es un anillo triazol, Q y R son independientemente entre sí un sistema de anillos carbocíclico, aromático de 6 miembros;

al menos uno de P, Q y R está sustituido con uno o más átomos de halógeno y

al menos Q comprende un grupo sulfamato.

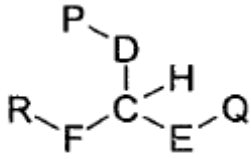
20 26. Uso según la reivindicación 25, en el que el estado o enfermedad está asociado con niveles adversos de STS y niveles adversos de aromatasa.

27. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para inhibir la actividad aromatasa, en el que el compuesto es de fórmula III o IV



Fórmula III





Fórmula IV

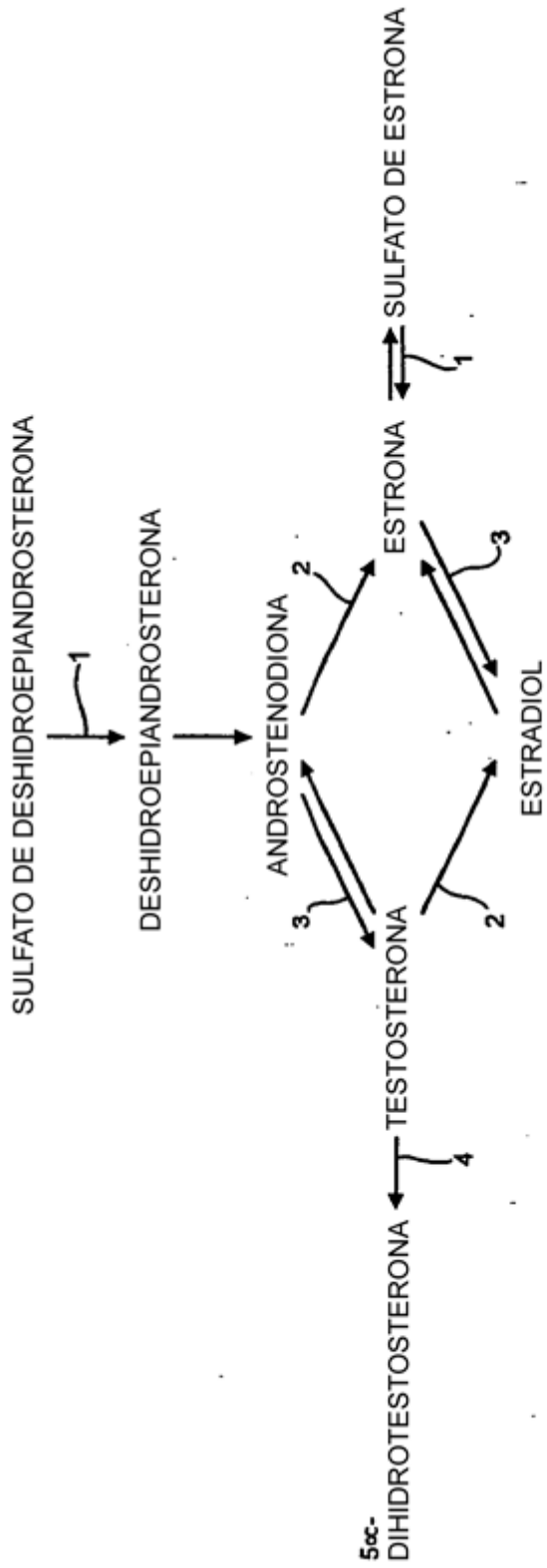
en las que

D, E y F son cada uno independientemente entre sí un grupo de unión opcional,

P es un triazol, Q y R son independientemente entre sí un sistema de anillos carbocíclico, aromático de 6 miembros;

- 5 al menos uno de P, Q y R está sustituido con uno o más átomos de halógeno y al menos Q comprende un grupo sulfamato.

28. Uso según la reivindicación 27 para inhibir la actividad STS e inhibir la actividad aromatasa.



ENZIMAS CLAVE EN LA ESTEROIDOGENESIS:

- 1. SULFATASA
- 2. AROMATASA
- 3. DESHIDROGENASA
- 4. 5 $\alpha$  REDUCTASA

FIG. 1



Efecto de diversos inhibidores dobles de aromataasa-sulfatasa (administrados por vía oral a 10 mg/kg) sobre estradiol plasmático inducido por PMSG (200 U.I. s.c.) tras dosificación de 3 h en el modelo DAS1

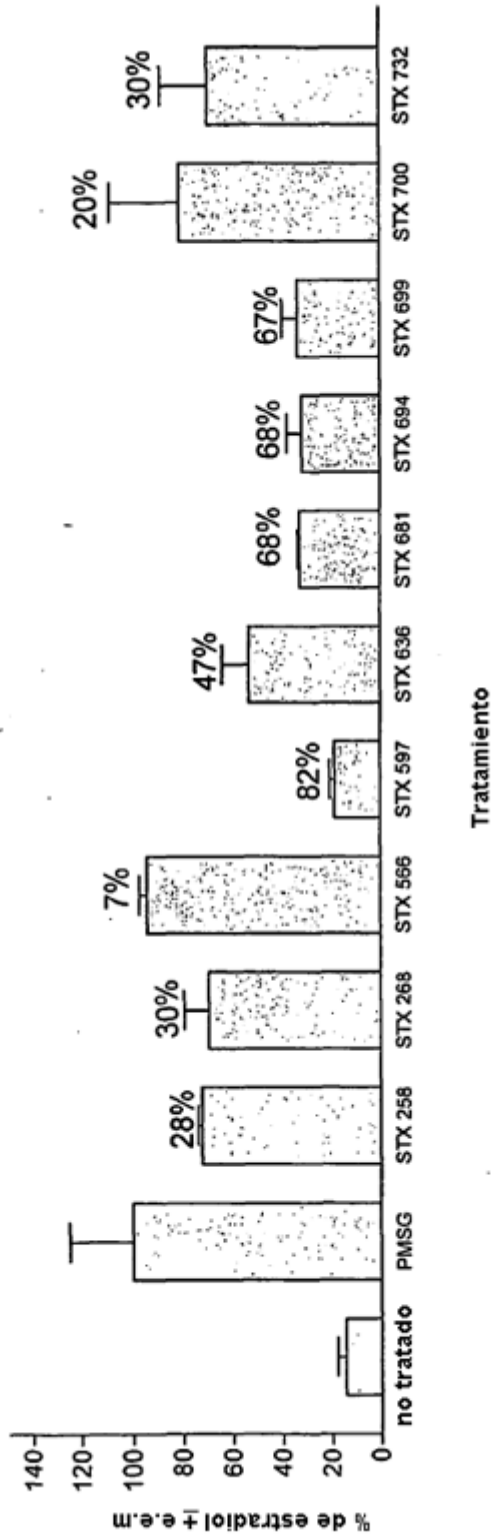
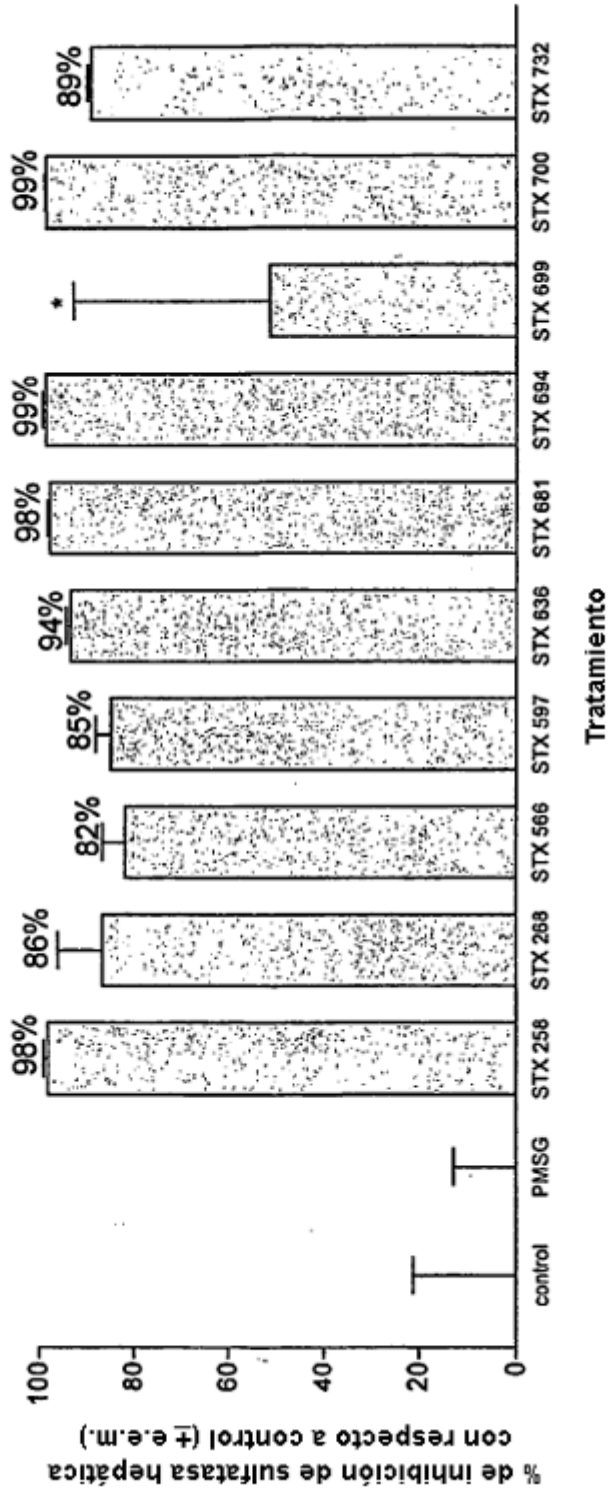


Figura 3

Efecto de diversos inhibidores dobles de aromatasa-sulfatasa (administrados por vía oral a 10 mg/kg) sobre la actividad sulfatasa de hígado de rata tras 3 h en el modelo DASI *in vivo*



n=3

\*resultado preliminar - requiere repetición

Figura 4