

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 312**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

C07D 405/10 (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: **12.12.2006 E 06820490 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 1966166**

54 Título: **Derivados de 1, 2, 4-triazol-1-il-bisfenilo para uso en el tratamiento de tumores endocrino-dependientes**

30 Prioridad:

13.12.2005 GB 0525323

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

27.05.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WOO, LOK, WAI, LAWRENCE;
JACKSON, TOBY;
PUROHIT, ATUL;
REED, MICHAEL, JOHN y
POTTER, BARRY, VICTOR, LLOYD**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 404 312 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-1-il-bisfenilo para uso en el tratamiento de tumores endocrino-dependientes

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto.

10 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

15 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
20 por tanto inhibidores, en particular inhibidores específicos, de la biosíntesis de estrógenos tienen un posible valor para el tratamiento de tumores endocrino-dependientes.

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 E1S a E1), y aromatasa (es decir conversión de androstenodiona en estrona) representan la producción de estrógenos en tumores de mama.
25

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.
30

En la figura 2, que muestra esquemáticamente el origen de esteroides estrogénicos en mujeres posmenopáusicas, "RE" indica receptor de estrógenos, "DHEA-S" indica sulfato de deshidroepiandrosterona, "Adiol" indica androstenodiol, "E1-STS" indica estrona sulfatasa, "DHEA-STS" indica DHEA sulfatasa, "Adiol-STS" indica adiol sulfatasa y "17B-HSD" indica estradiol 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa.
35

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.

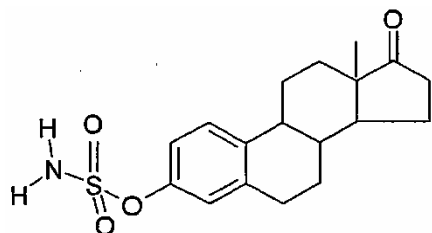
40 En resumen, la enzima aromatasa convierte la androstenodiona, que se secreta en grandes cantidades por la corteza suprarrenal, en estrona. Recientes informes han sugerido que algunas flavonas pueden inhibir la actividad aromatasa.

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.
45

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.
50
55

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.
60

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 estrona-3-sulfamato de N,N-dimetilo y, preferiblemente, estrona-3-sulfamato (por lo demás conocido como "EMATE"). EMATE tiene la siguiente estructura:
65



5 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 (DHEA-STS), que es una enzima que se cree que tiene un papel fundamental en la regulación de la biosíntesis del esteroide estrogénico androstenediol. Además, ahora hay evidencias que sugieren que el androstenediol 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 DHEA-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 DHEA-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 inhibidora. 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.

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

25 El androstenediol, 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 androstenediol producido se origina a partir del andrógeno sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) que se secreta en grandes cantidades por la corteza suprarrenal. DHEA-S se convierte en DHEA por la DHEA sulfatasa, que puede ser igual que, o diferente de, la enzima, estrona sulfatasa, que es responsable de la hidrólisis de E1S.

30 Durante los últimos 10-15 años también se ha llevado a cabo una investigación considerable para desarrollar potentes inhibidores de aromatasa, 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 aromatasa, las concentraciones de E1S en plasma permanecieron entre 400-1000 pg/ml.

35 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.

40 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.

45 Nuestra solicitud anterior WO03/045925 enseña compuestos que pueden actuar como inhibidores tanto de aromatasa como de sulfatasa. Se ha encontrado que muchos de los compuestos de la descripción son inhibidores extremadamente potentes de ambas de estas enzimas. Sin embargo, existe el deseo de proporcionar compuestos alternativos o compuestos mejorados.

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

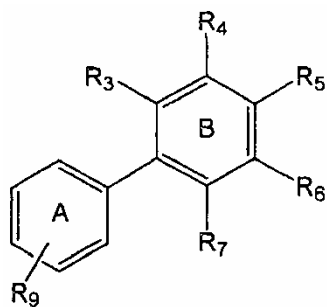
50 Aspectos resumidos de la presente invención

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

55

Aspectos detallados de la presente invención

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona



Fórmula II

5 en la que al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -CH₂-1H-1,2,4-triazol, y al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈ en el que R₈ se selecciona de ciano (-CN), nitro (-NO₂), aceptores de puente de H, y halógenos;

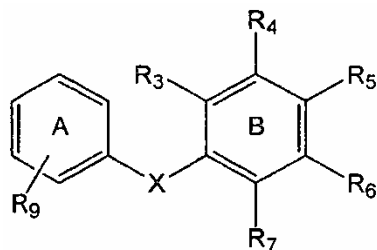
en la que Y es un grupo de unión opcional;

en la que el anillo A está opcionalmente sustituido de manera adicional; y

10 en la que R₉ se selecciona de H, -OH y -OSO₂NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H e hidrocarbilo.

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona

15



Fórmula I

en la que R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H e -Y-R₈

20 en la que cada R₈ se selecciona independientemente de -OH, grupos hidrocarbilo, grupos oxihidrocarbilo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), aceptores de puente de H y halógenos;

en la que al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es CH₂-1H-1,2,4-triazol;

25 en la que X es un enlace o un grupo de unión

en la que Y es un grupo de unión opcional; y

en la que R₉ se selecciona de H, -OH y -OSO₂NR₁R₂;

30

en la que además de R₉ el anillo A está sustituido con uno o más grupos seleccionados de -Cl, -OH, fenilo condensado, fenilo, -OMe, -OCH₂Ph, -CN, -C(O)-Ph, -F, -O-Ph, -C(O)-Me, fenilo condensado opcionalmente sustituido con uno de -OMe u -OH, y un grupo heterocíclico condensado tal que el anillo A forma un bifenofuranilo;

35 en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H e hidrocarbilo;

en la que

(a) X es un enlace y al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈; o

40

(b) R₉ es -OSO₂NR₁R₂ u -OH y cuatro de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son H y uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈.

45 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.

5 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
10 cíclico. Si el grupo oxihidrocarbilo 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 oxihidrocarbilo puede contener heteroátomos. Los heteroátomos adecuados resultarán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, azufre y nitrógeno.

15 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.
20

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 aromatasa y/o ciclo celular y/o apoptosis y/o crecimiento celular.
25

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 de STS adversos y/o niveles de aromatasa adversos y/o ciclo celular y/o apoptosis y/o crecimiento celular.

30 Para facilidad de 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

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

Una ventaja clave de la presente invención es que los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de STS.
40

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

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

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
50 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.

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

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,
60 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.

65 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 inductor de apoptosis.

5

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

ASPECTOS PREFERIBLES

10 Grupo hidrocarbilo

Un grupo hidrocarbilo típico es un grupo hidrocarburo. En el presente documento, el término "hidrocarburo" significa uno cualquiera de un grupo alquilo, un grupo alquenilo, un grupo alquinilo, 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.

15

20 El hidrocarbilo/hidrocarburo/alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada y/o puede estar saturado o insaturado.

En un aspecto preferido el hidrocarbilo/hidrocarburo/alquilo puede seleccionarse de grupos hidrocarburo lineales o ramificados que contienen al menos un heteroátomo en el grupo.

25 En un aspecto preferido el hidrocarbilo/hidrocarburo/alquilo puede ser un grupo hidrocarbilo que comprende al menos dos carbonos o en el que el número total de carbonos y heteroátomos es de al menos dos.

30 En un aspecto preferido el hidrocarbilo/hidrocarburo/alquilo puede seleccionarse de grupos hidrocarbilo que contienen al menos un heteroátomo en el grupo. Preferiblemente el heteroátomo se selecciona de azufre, nitrógeno y oxígeno.

35 En un aspecto preferido el hidrocarbilo/hidrocarburo/alquilo puede seleccionarse 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.

40 En un aspecto preferido el hidrocarbilo/hidrocarburo/alquilo puede seleccionarse de grupos alquilo lineales o ramificados, preferiblemente alquilo C₁₋₁₀, más preferiblemente alquilo C₁₋₅, que contienen al menos un heteroátomo en el grupo. Preferiblemente el heteroátomo se selecciona de azufre, nitrógeno y oxígeno.

45 En un aspecto preferido el hidrocarbilo/hidrocarburo/alquilo puede seleccionarse de grupos alquilo de cadena lineal, preferiblemente alquilo C₁₋₁₀, más preferiblemente alquilo C₁₋₅, que contienen al menos un heteroátomo en el grupo. Preferiblemente el heteroátomo se selecciona de azufre, nitrógeno y oxígeno.

El hidrocarbilo/hidrocarburo/alquilo puede seleccionarse de

45 - hidrocarbilo C₁-C₁₀,

- hidrocarbilo C₁-C₅

50 - hidrocarbilo C₁-C₃

- grupos hidrocarburo

- hidrocarburo C₁-C₁₀

55 - hidrocarburo C₁-C₅

- hidrocarburo C₁-C₃

60 - grupos alquilo

- alquilo C₁-C₁₀

- alquilo C₁-C₅

65 - alquilo C₁-C₃.

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

5 El hidrocarbilo/hidrocarburo/alquilo puede ser grupos hidrocarburo lineales o ramificados que contienen al menos un heteroátomo en el grupo.

Grupo oxihidrocarbilo

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

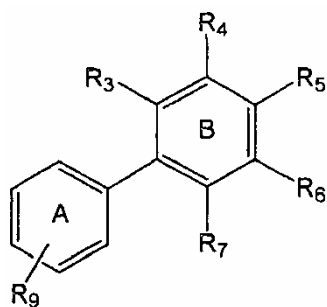
En el presente documento el término "oxihidrocarburo" significa uno cualquiera de un grupo alcoxilo, un grupo oxialquenilo, un grupo oxialquinilo, grupos que pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, o un grupo oxiarilo. El término oxihidrocarburo también incluye esos grupos pero que se han sustituido 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; alternativamente las sustituciones pueden estar en la estructura principal de hidrocarburo y en la ramificación.

20 Cada una de las enseñanzas anteriores con respecto a los grupos hidrocarbilo se aplica de igual manera a los grupos oxihidrocarbilo análogos, es decir el grupo oxihidrocarbilo correspondiente que comprende un oxígeno además del hidrocarbilo.

Normalmente, el grupo oxihidrocarbilo es de fórmula $C_{1-6}O$ (tal como un $C_{1-3}O$).

Compuesto

25 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona



Fórmula II

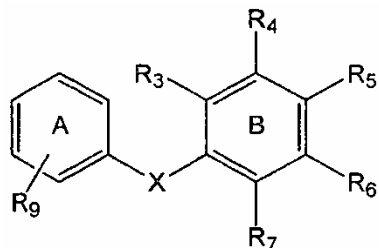
30 en la que al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es $-CH_2-1H-1,2,4$ -triazol, y al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es $-Y-R_8$ en el que R_8 se selecciona de ciano ($-CN$), nitro ($-NO_2$), aceptores de puente de H y halógenos;

en la que Y es un grupo de unión opcional;

35 en la que el anillo A está opcionalmente sustituido de manera adicional; y

en la que R_9 se selecciona de H, $-OH$ y $-OSO_2NR_1R_2$, en el que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H e hidrocarbilo.

40 En un aspecto adicional la presente invención proporciona



Fórmula I

45 en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H e $-Y-R_8$

en la que cada R_8 se selecciona independientemente de $-OH$, grupos hidrocarbilo, grupos oxihidrocarbilo, ciano ($-CN$), nitro ($-NO_2$), aceptores de puente de H y halógenos;

en la que al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es CH₂-1H-1,2,4-triazol;

en la que X es un enlace o un grupo de unión

5

en la que Y es un grupo de unión opcional; y

en la que R₉ se selecciona de H, -OH y -OSO₂NR₁R₂;

10 en la que además de R₉ el anillo A está sustituido con uno o más grupos seleccionados de -Cl, -OH, fenilo condensado, fenilo, -OMe, -OCH₂Ph, -CN, -C(O)-Ph, -F, -O-Ph, -C(O)-Me, fenilo condensado opcionalmente sustituido con uno de -OMe u -OH, y un grupo heterocíclico condensado tal que el anillo A forma un bibenzofuranilo;

en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H e hidrocarbilo;

15

en la que

(a) X es un enlace y al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈; o

20 (b) R₉ es -OSO₂NR₁R₂ u -OH y cuatro de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son H y uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈.

X

25 Tal como se comentó en el presente documento el ligador X es un grupo de unión o es un enlace. En un aspecto X es un grupo de unión. En un aspecto X es un enlace.

Preferiblemente X se selecciona de, o cuando X es un ligador se selecciona de, un enlace, hidrocarbilo, oxihidrocarbilo, tiohidrocarbilo, COO, CO, S, O, SO, SO₂, NR y SO₂NR, en los que R se selecciona de H y grupos hidrocarbilo.

30

Preferiblemente X se selecciona de hidrocarbilo, oxihidrocarbilo, tiohidrocarbilo, COO, CO, S, O, SO, SO₂, NR y SO₂NR, en los que R se selecciona de H y grupos hidrocarbilo.

Preferiblemente X se selecciona de -CH₂-S-, -C≡C-, -CH₂-O-, -O- y -CH₂CH₂-.

35

El término "grupo tiohidrocarbilo" tal como se usa en el presente documento significa un grupo que comprende al menos S, 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 tiohidrocarbilo puede contener heteroátomos. Los heteroátomos adecuados resultarán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, nitrógeno y oxígeno.

40

45 Cuando X es un grupo hidrocarbilo o en la opción de que X pueda ser un grupo hidrocarbilo, preferiblemente el grupo hidrocarbilo es un grupo alquilo lineal o ramificado.

Cuando X es un grupo hidrocarbilo o en la opción de que X pueda ser un grupo hidrocarbilo, preferiblemente el grupo hidrocarbilo es un grupo alquilo de cadena lineal.

50

Cuando X es un grupo oxihidrocarbilo o en la opción de que X pueda ser un grupo oxihidrocarbilo, preferiblemente el grupo oxihidrocarbilo es -O-alquilo-, en el que alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado.

Cuando X es un grupo oxihidrocarbilo o en la opción de que X pueda ser un grupo oxihidrocarbilo, preferiblemente el grupo oxihidrocarbilo es -O-alquilo-, en el que alquilo es un grupo alquilo de cadena lineal

55

En un aspecto preferido X se selecciona de grupos seleccionados de -O-, -C≡C-, (CH₂)_n, CH=CH (preferiblemente configuración trans), O(CH₂)_n, (CH₂)_nO, S(CH₂)_n, (CH₂)_nS, CO(CH₂)_n, (CH₂)_nCO, CONH(CH₂)_n, (CH₂)_nCONH, COO(CH₂)_n, (CH₂)_nCOO, SO(CH₂)_n, (CH₂)_nSO, SO₂(CH₂)_n, (CH₂)_nSO₂, SO₂N-alquilo C₁₋₆-(CH₂)_n (tal como SO₂NMe(CH₂)_n) (CH₂)_nSO₂N-alquilo C₁₋₆ (tal como (CH₂)_nSO₂NMe); SO₂NH(CH₂)_n y (CH₂)_nSO₂NH; en el que n es independientemente un número entero desde 0 hasta 6. Preferiblemente n es independientemente un número entero desde 1 hasta 6, más preferiblemente desde 1 hasta 3, tal como 1, 2 ó 3.

60

En un aspecto preferido X se selecciona de grupos seleccionados de -O-, -C≡C-, (CH₂)_n, O(CH₂)_n, (CH₂)_nO, S(CH₂)_n, (CH₂)_nS, CO(CH₂)_n, (CH₂)_nCO, CONH(CH₂)_n, (CH₂)_nCONH, COO(CH₂)_n, (CH₂)_nCOO, SO(CH₂)_n, (CH₂)_nSO, SO₂(CH₂)_n, (CH₂)_nSO₂, SO₂NH(CH₂)_n y (CH₂)_nSO₂NH; en el que n es independientemente un número

65

entero desde 0 hasta 6.

Preferiblemente n es independientemente un número entero desde 1 hasta 6, más preferiblemente desde 1 hasta 3, tal como 1, 2 ó 3.

5

En un aspecto preferido X se selecciona de los grupos seleccionados de -O- -C≡C-, OCH₂ y SCH₂.

Y

10 En un aspecto preferido Y se selecciona de hidrocarbilo, oxihidrocarbilo, COO, CO, S, O, SO, SO₂, NR y SO₂NR, en los que R se selecciona de H y grupos hidrocarbilo.

En un aspecto preferido Y se selecciona de hidrocarbilo, CO y SO₂.

15 Cuando Y es un grupo hidrocarbilo o en la opción de que Y pueda ser un grupo hidrocarbilo, preferiblemente el grupo hidrocarbilo es un grupo alquilo lineal o ramificado.

Cuando Y es un grupo hidrocarbilo o en la opción de que Y pueda ser un grupo hidrocarbilo, preferiblemente el grupo hidrocarbilo es un grupo alquilo de cadena lineal.

20

En un aspecto preferido Y se selecciona de los grupos seleccionados de C_mH_{2m} tales como (CH₂)_m, CO(CH₂)_m, (CH₂)_mCO, SO₂(CH₂)_m y en los que m es independientemente un número entero desde 0 hasta 6. Preferiblemente m es independientemente un número entero desde 1 hasta 6, más preferiblemente desde 1 hasta 3, tal como 1, 2 ó 3.

25

En un aspecto altamente preferido Y es C_mH_{2m} tal como (CH₂)_m, en el que m es un número entero desde 0 hasta 6, preferiblemente un número entero desde 1 hasta 6, más preferiblemente desde 1 hasta 3, tal como 1, 2 ó 3. En un aspecto altamente preferido Y es -CH₂- o -C(CH₃)₂-.

30 R₈

Co respecto a R₈ de compuestos de fórmula I, hidrocarbilo y oxihidrocarbilo preferidos son grupos cíclicos.

35 No es necesario que R₈ sea una estructura cíclica. A este respecto, R₈ puede ser una estructura lineal que puede tener la capacidad para ajustarse a una estructura parecida a un anillo cuando está *in vivo*. Sin embargo, en aspectos preferidos R₈ es una estructura cíclica.

R₈ puede ser un grupo heterocíclico (un heterociclo) o un grupo no heterocíclico. Los heteroátomos adecuados de un grupo heterocíclico incluyen N, S y O. Preferiblemente R₈ es un grupo heterocíclico en el que el anillo comprende carbono y nitrógeno.

40

Cuando los heteroátomos están presentes en un sistema de anillos para proporcionar un grupo heterocíclico, los heteroátomos pueden estar presentes en cualquier cantidad. En un aspecto preferido R₈ es un sistema de anillos que comprende carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de N, S y O.

45

R₈ puede ser una estructura de anillo saturado o una estructura de anillo insaturado (tal como un grupo arilo).

Preferiblemente, R₈ es un anillo de arilo.

50 En un aspecto de la invención al menos un R₈ se selecciona de o cada R₈ se selecciona de anillos aromáticos sustituidos o no sustituidos.

55 En un aspecto al menos un R₈ se selecciona de o cada R₈ se selecciona de grupos policíclicos, que no necesitan ser un policiclo condensado. El término "policíclico" incluye estructuras de anillo condensado y no condensado incluyendo combinaciones de los mismos. Si el sistema de anillos de R₈ es policíclico algunos o todos los componentes de anillo del sistema de anillos pueden estar condensados entre sí o unidos por medio de uno o más grupos espaciadores adecuados.

60 El tamaño de anillo de R₈ puede elegirse por un experto en la técnica para lograr compuestos que tengan una actividad deseada. Normalmente R₈ es un sistema de anillos que comprende desde 3 hasta 10 miembros, tales como sistemas de anillos que comprenden 5, 6 ó 7 miembros.

65 Los sistemas de anillos heterocíclicos para su uso en la presente invención incluyen imidazol, tetrazol, pirazol, triazol, tal como 1H-1,2,3-triazol, 1H-1,2,4-triazol, 4H-1,2,4-triazol; grupo heterocíclico de 5 ó 6 miembros opcionalmente sustituido que contiene de 1 a 3 heteroátomos cada uno seleccionado de N, O y S, arilo opcionalmente sustituido (aromático monocíclico o policíclicos), piridazina, pirimidina, piridina, triazina tal como

1,3,5-triazina, y grupo heterocíclico bicíclico condensado opcionalmente sustituido que consiste en el grupo heterocíclico anterior condensado con benceno.

5 En un aspecto preferido al menos un R_8 se selecciona de o cada R_8 se selecciona de sistemas de anillos descritos en el presente documento, halógenos y -CN.

En un aspecto preferido al menos un R_8 se selecciona de o cada R_8 se selecciona de -CN, halógenos y sistemas de anillos que comprenden carbono y uno, dos o tres heteroátomos.

10 En un aspecto preferido al menos un R_8 se selecciona de o cada R_8 se selecciona de -CN, halógenos y sistemas de anillos que comprenden carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.

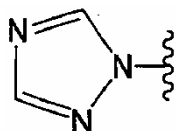
En un aspecto preferido al menos un R_8 se selecciona de o cada R_8 se selecciona de -CN, halógenos y sistemas de anillos de heterocíclicos, comprendiendo el anillo carbono y nitrógeno.

15 En un aspecto preferido al menos un R_8 se selecciona de o cada R_8 se selecciona de ciano (-CN), halógenos y 4H-1,2,4-triazol, 1H-1,2,4-triazol y 1H-1,2,3-triazol.

20 En un aspecto preferido al menos un R_8 se selecciona de o cada R_8 se selecciona de 4H-1,2,4-triazol, 1H-1,2,4-triazol y 1H-1,2,3-triazol.

En un aspecto preferido al menos un R_8 es o cada R_8 es 1H-1,2,4-triazol.

25 En un aspecto altamente preferido al menos un R_8 es o cada R_8 es



30 En un aspecto preferido al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es -Y- R_8 en el que R_8 se selecciona de anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos.

En un aspecto preferido al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es -Y- R_8 en el que R_8 se selecciona de sistemas de anillos sustituidos y no sustituidos que comprenden carbono y uno, dos o tres heteroátomos.

35 En un aspecto preferido al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es -Y- R_8 en el que R_8 se selecciona de sistemas de anillos sustituidos y no sustituidos que comprenden carbono y uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, azufre y oxígeno.

En un aspecto preferido al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es -Y- R_8 en el que R_8 se selecciona de sistemas de anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos, comprendiendo el anillo carbono y nitrógeno.

40 En un aspecto preferido al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es -Y- R_8 en el que R_8 se selecciona de sistemas de anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos que comprenden desde 3 hasta 10 miembros.

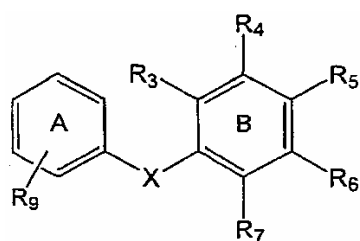
45 En un aspecto preferido al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es -Y- R_8 en el que R_8 se selecciona de sistemas de anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos que comprenden 5, 6 ó 7 miembros.

En un aspecto preferido al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es -Y- R_8 en el que R_8 se selecciona de 4H-1,2,4-triazol, 1H-1,2,4-triazol y 1H-1,2,3-triazol.

50 En un aspecto preferido al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es -Y- R_8 en el que R_8 es 1H-1,2,4-triazol.

Tal como se comentó en el presente documento, al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es -Y- R_8 en el que -Y- R_8 es -CH₂-1H-1,2,4-triazol.

55 Por tanto, según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I



Fórmula I

en la que R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 se seleccionan independientemente de H e $-Y-R_8$

5 en la que cada R_8 se selecciona independientemente de $-OH$, grupos hidrocarbilo, grupos oxihidrocarbilo, ciano ($-CN$), nitro ($-NO_2$) aceptores de puente de H y halógenos;

en la que al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es $-Y-R_8$ en el que R_8 es 1H-1,2,4-triazol;

10 en la que X es un enlace o un grupo de unión

en la que Y es un grupo de unión opcional; y

en la que el anillo A está opcionalmente sustituido de manera adicional

15 en la que R_9 se selecciona de H, $-OH$ y $-OSO_2NR_1R_2$

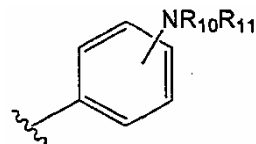
en la que R_1 y R_2 se seleccionan independientemente de H e hidrocarbilo

20 en la que

(a) X es un enlace y al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es $-Y-R_8$; o

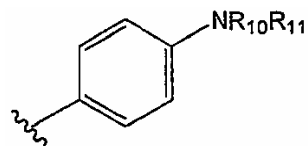
(b) R_9 es $-OSO_2NR_1R_2$ u $-OH$, y cuatro de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 son H y uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es $-Y-R_8$.

25 En un aspecto R_8 puede ser un grupo fenilo aminosustituido. Un experto en la técnica entenderá que un grupo fenilo aminosustituido típico es de fórmula



30 en la que R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente de H e hidrocarbilo.

Un grupo fenilo aminosustituido preferido es de fórmula



35 en la que R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente de H e hidrocarbilo.

40 En un aspecto preferido R_{10} y R_{11} se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, acilo y arilo, o combinaciones de los mismos, o juntos representan alquileo, en el que el o cada alquilo o cicloalquilo o alquenilo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos. Cuando están sustituido, los grupos aminofenilo pueden contener uno o dos sustituyentes N-alquilo, N-alquenilo, N-cicloalquilo o N-arilo, que contienen preferiblemente o que contienen cada uno un máximo de 10 átomos de carbono.

45 Cuando R_{10} y/o R_{11} es hidrocarbilo, los valores preferidos son aquéllos en los que R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrocarbilo C_1-C_{10} , hidrocarbilo C_1-C_5 , hidrocarbilo C_1-C_3 , hidrocarburo C_1-C_{10} , hidrocarburo C_1-C_5 , hidrocarburo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_{10} , alquilo C_1-C_5 y alquilo C_1-C_3 .

50 Cuando R_{10} y/o R_{11} es alquilo, los valores preferidos son aquéllos en los que R_{10} y R_{11} se seleccionan cada uno independientemente de grupos alquilo inferiores que contienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono, es decir metilo,

etilo, propilo, etc. Ambos R_{10} y R_{11} pueden ser metilo.

Cuando R_{10} y/o R_{11} es arilo, los valores típicos son fenilo y toliolo (PhCH_3).

5 Cuando R_{10} y/o R_{11} representan cicloalquilo, los valores típicos son ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

Cuando están unidos entre sí R_{10} y R_{11} normalmente representan 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.

10 En algunas realizaciones preferidas, al menos uno de R_{10} y R_{11} es H.

En algunas realizaciones preferidas adicionales, cada uno de R_{10} y R_{11} es H.

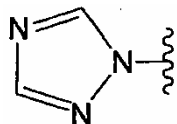
15 R_8 puede estar sustituido con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes típicos incluyen grupos hidrocarbilo, oxihidrocarbilo, halógeno y ciano ($-\text{C}\equiv\text{N}$). R_8 también puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de grupos fosfonato, grupos tiofosfonato, grupos sulfonato y los grupos sulfonamida.

En un aspecto preferido R_8 no está sustituido.

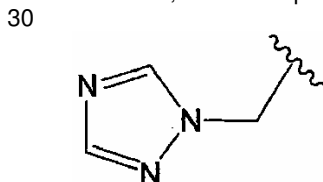
20 -Y- R_8

En un aspecto preferido al menos uno o cada -Y- R_8 se selecciona de $-\text{CH}_2$ -1H-1,2,4-triazol, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -CN y $-\text{F}$.

25 En un aspecto altamente preferido para al menos uno o cada -Y- R_8 , Y es $-\text{CH}_2$ - y R_8 es



Por tanto, en este aspecto para al menos uno o cada -Y- R_8 , -Y- R_8 juntos son el grupo

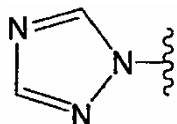


En un aspecto altamente preferido para al menos uno o cada -Y- R_8 , Y no está presente y R_8 es $-\text{CN}$. Por tanto, en este aspecto para al menos uno o cada -Y- R_8 , -Y- R_8 juntos son el grupo $-\text{CN}$.

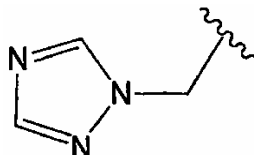
35 En un aspecto altamente preferido para al menos uno o cada -Y- R_8 , Y es $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ - y R_8 es $-\text{CN}$. Por tanto, en este aspecto -Y- R_8 juntos son el grupo $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -CN.

40 En un aspecto altamente preferido para al menos uno o cada -Y- R_8 , Y no está presente y R_8 es $-\text{F}$. Por tanto, en este aspecto para al menos uno o cada -Y- R_8 , -Y- R_8 juntos son el grupo $-\text{F}$.

En un aspecto altamente preferido al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es -Y- R_8 en el que Y es $-\text{CH}_2$ - y R_8 es



45 Por tanto, en este aspecto al menos uno de R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_7 es el grupo



R9

Tal como se comentó en el presente documento R₉ se selecciona de H, -OH y -OSO₂NR₁R₂.

5 En un aspecto preferido R₉ se selecciona de -OH y -OSO₂NR₁R₂.

En un aspecto R₉ es H.

10 En un aspecto preferido R₉ es -OH. Se ha encontrado que la presencia del -OH puede potenciar la actividad inhibidora de aromatasas de compuestos de la presente invención. A este respecto, la presencia de este grupo es ventajosa.

15 En un aspecto preferido R₉ es -OSO₂NR₁R₂. Se ha encontrado que la presencia del grupo -OSO₂NR₁R₂ proporciona actividad inhibidora de esteroide sulfatasas. A este respecto, la presencia de este grupo es ventajosa.

R1 y R2

20 En un aspecto preferido R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, acilo y arilo, o combinaciones de los mismos, o juntos representan alquileo, en el que el o cada alquilo o cicloalquilo o alquenilo contiene opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos.

En un aspecto preferido al menos uno de R₁ y R₂ es H.

25 En un aspecto preferido R₁ es H y R₂ es H.

Anillo A

30 Tal como se indicó en el presente documento 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*). Por ejemplo el anillo denominado A y B en las fórmulas generales puede comprender otros sustituyentes. Sin embargo, en un aspecto preferido los anillos A y B independientemente no están sustituidos adicionalmente.

35 En un aspecto el anillo A está sustituido adicionalmente.

Si el anillo A está sustituido adicionalmente, la sustitución adicional puede ser con grupos seleccionados de

-OH, grupos hidrocarbilo, grupos oxihidrocarbilo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), aceptores de puente de H y halógenos.

40 grupos alquilo C₁₋₆, grupos alcoxilo C₁₋₆, ciano (-CN), nitro (-NO₂) y halógenos.

-CH₃, -CH₂CH₃, -OCH₃, ciano (-CN), nitro (-NO₂) y halógenos.

45 Si el anillo A está sustituido adicionalmente el sustituyente puede estar unido al anillo A en más de un punto de modo que el anillo A y el sustituyente proporcionan anillos condensados que forman una estructura policíclica. Por ejemplo el anillo A junto con los sustituyentes adicionales opcionales puede formar un anillo de naftaleno sustituido o no sustituido o puede formar un anillo de dibenzofuranilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes preferidos de los sistemas condensados y en particular del anillo de naftaleno son -O-alquilo tal como -OMe y -OH.


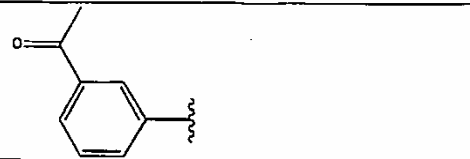
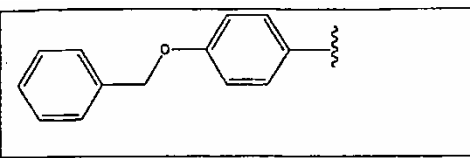
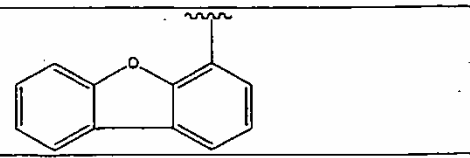


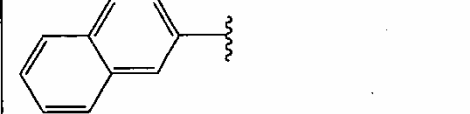
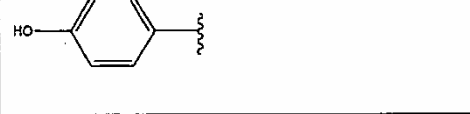
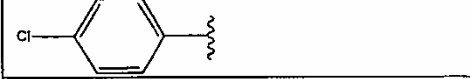
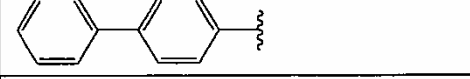
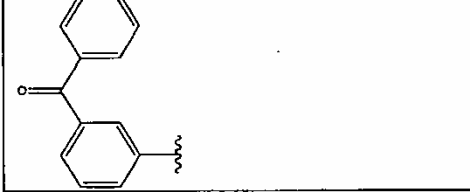
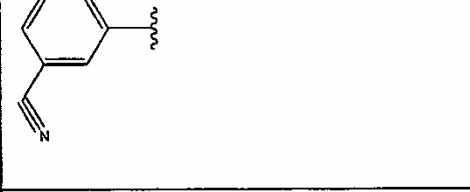
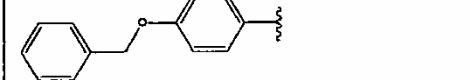
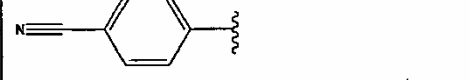
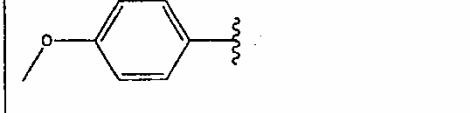
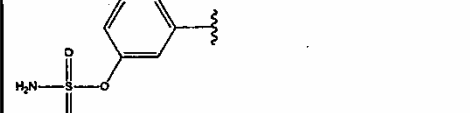
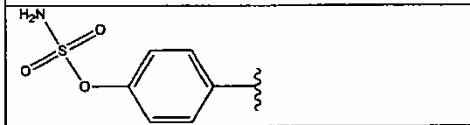
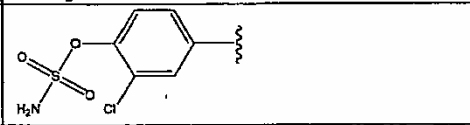
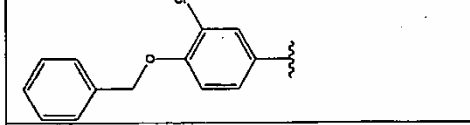
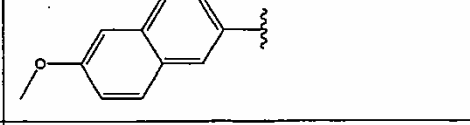
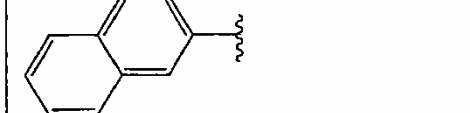
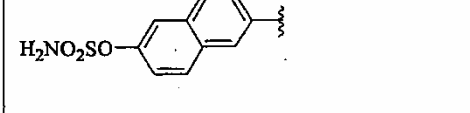
50 Si el anillo A está sustituido adicionalmente, la sustitución adicional es preferiblemente un halógeno y en particular, Cl, Br y/o F.

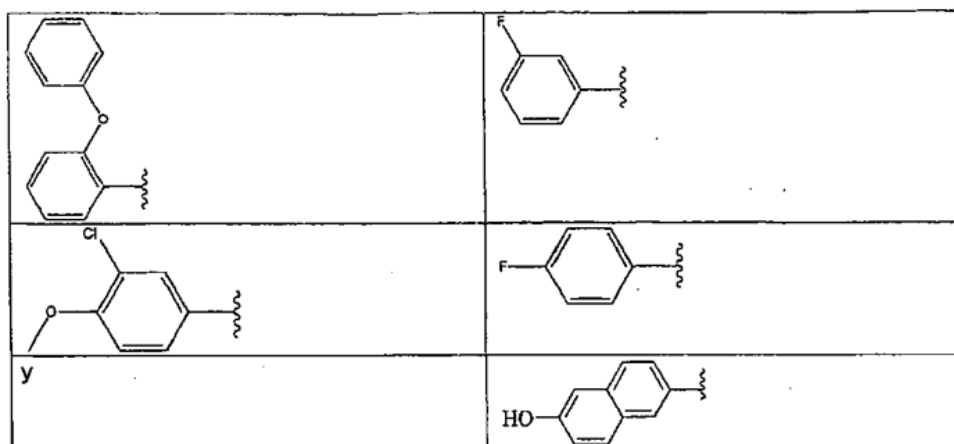
Si el anillo A está sustituido adicionalmente, preferiblemente el anillo A está sustituido con sólo un sustituyente adicional, que es preferiblemente un halógeno y en particular, Cl, Br y/o F.

55 Si el anillo A está sustituido, preferiblemente el anillo A está sustituido con sólo uno o dos grupos.

60 En un aspecto preferido el anillo A está opcionalmente sustituido de manera adicional con grupos seleccionados de -Cl, -OH, fenilo condensado, fenilo, -OMe, -OCH₂Ph, -CN, -C(O)-Ph, -F, -O-Ph, -C(O)-Me, fenilo condensado opcionalmente sustituido con uno de -OMe u -OH, y un grupo heterocíclico condensado de modo que el anillo A forma un dibenzofuranilo.

En un aspecto preferido el anillo A junto con cualquier sustituyente opcional se selecciona de:



Si R₉ es un grupo sulfamato y el anillo A está sustituido adicionalmente, preferiblemente el sustituyente adicional está en una posición orto en el anillo con respecto al grupo sulfamato.

5

R3 a R7

Tal como se comentó en el presente documento en los compuestos de fórmula I R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H e -Y-R₈, en el que cada R₈ se selecciona independientemente de -OH, grupos hidrocarbilo, grupos oxihidrocarbilo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), aceptores de puente de H y halógenos.

10

En un aspecto X es un enlace y al menos R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈ (en el que R₈ se selecciona de anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos y grupos fenilo aminosustituidos).

15

En este aspecto preferiblemente al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈ en el que R₈ se selecciona de anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos y grupos fenilo aminosustituidos, y al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es un grupo -CN.

20

En un aspecto R₉ es -OSO₂NR₁R₂ y cuatro de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son H y uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈. En este aspecto es posible que

- R₃, R₄, R₆ y R₇ sean H y R₅ sea -Y-R₈ (en el que R₈ se selecciona de anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos y grupos fenilo aminosustituidos),

25

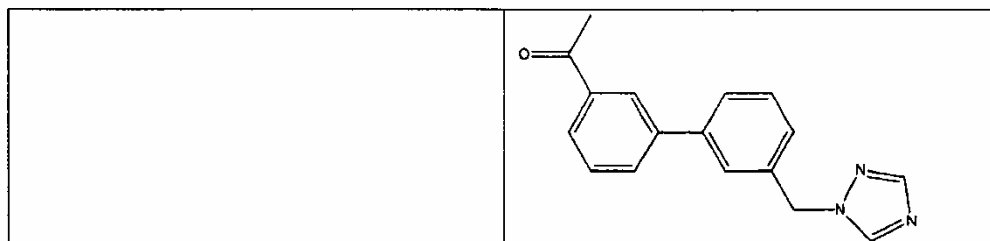
- R₃, R₅, R₆ y R₇ sean H y R₄ sea -Y-R₈ (o R₃, R₄, R₅ y R₇ sean H y R₆ sea -Y-R₈) (en el que R₈ se selecciona de anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos y grupos fenilo aminosustituidos),

- R₄, R₅, R₆ y R₇ sean H y R₃ sea -Y-R₈ (o R₃, R₄, R₅ y R₆ sean H y R₇ sea -Y-R₈) (en el que R₈ se selecciona de anillos heterocíclicos sustituidos y no sustituidos y grupos fenilo aminosustituidos),

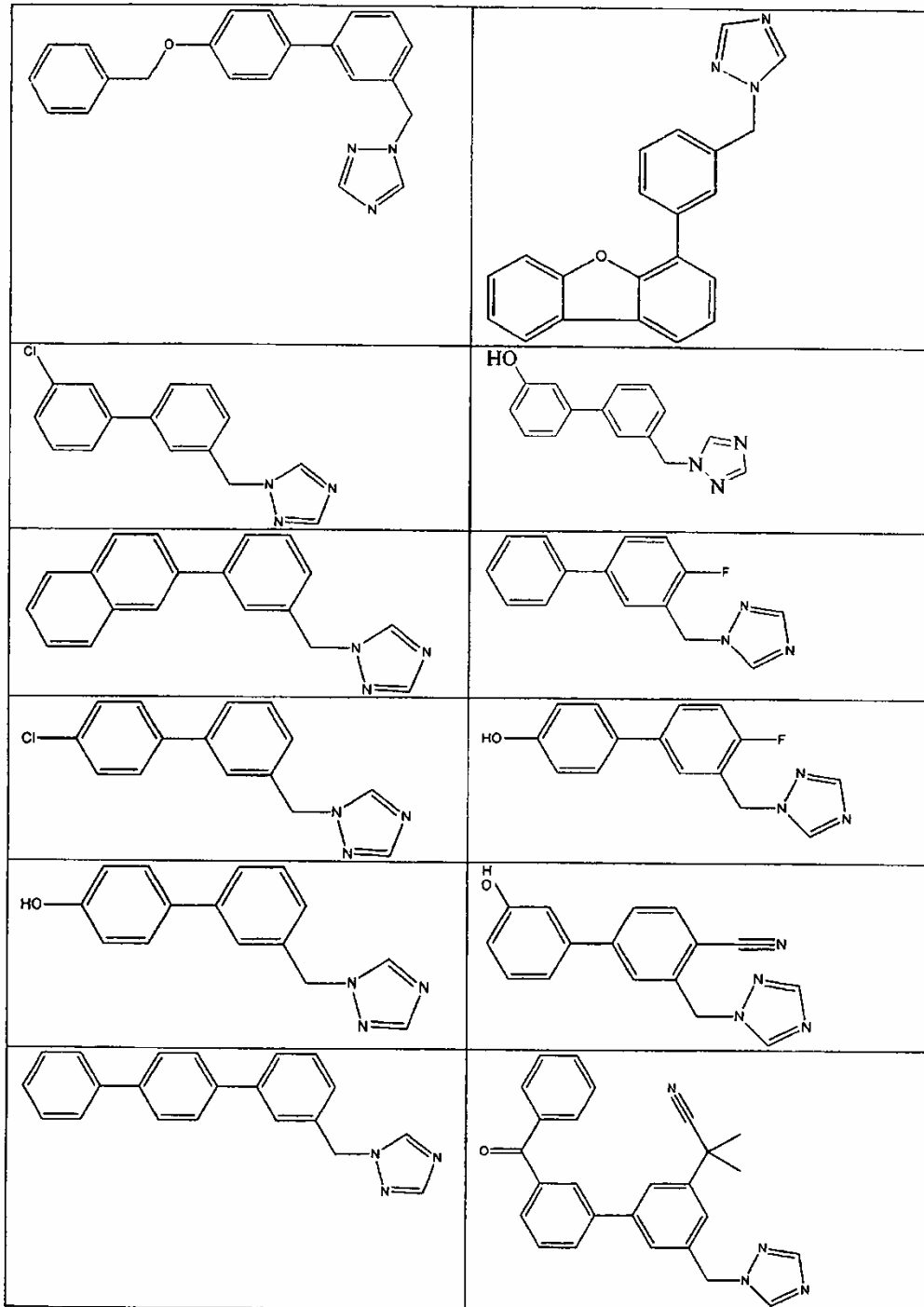
30

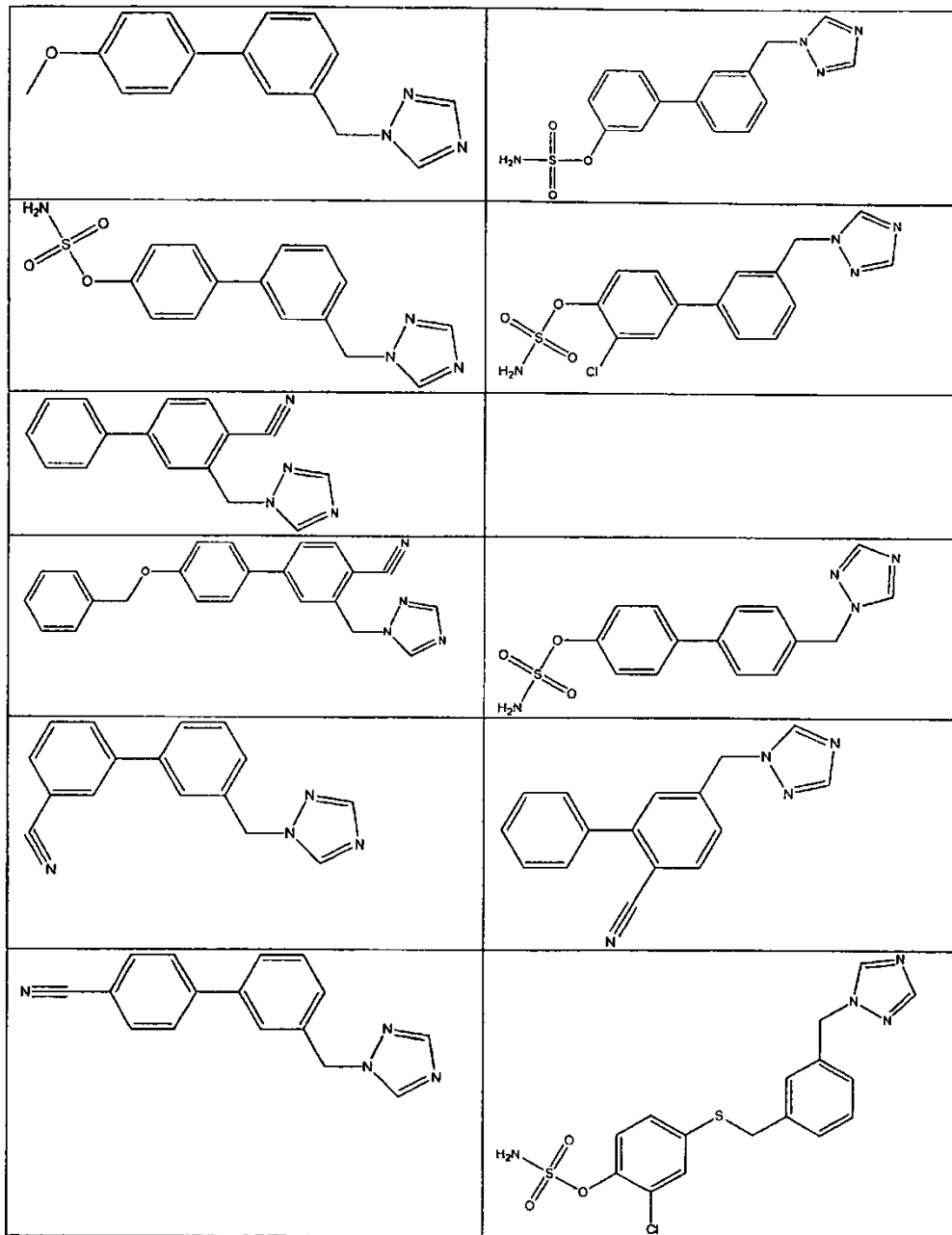
Compuestos preferidos adicionales

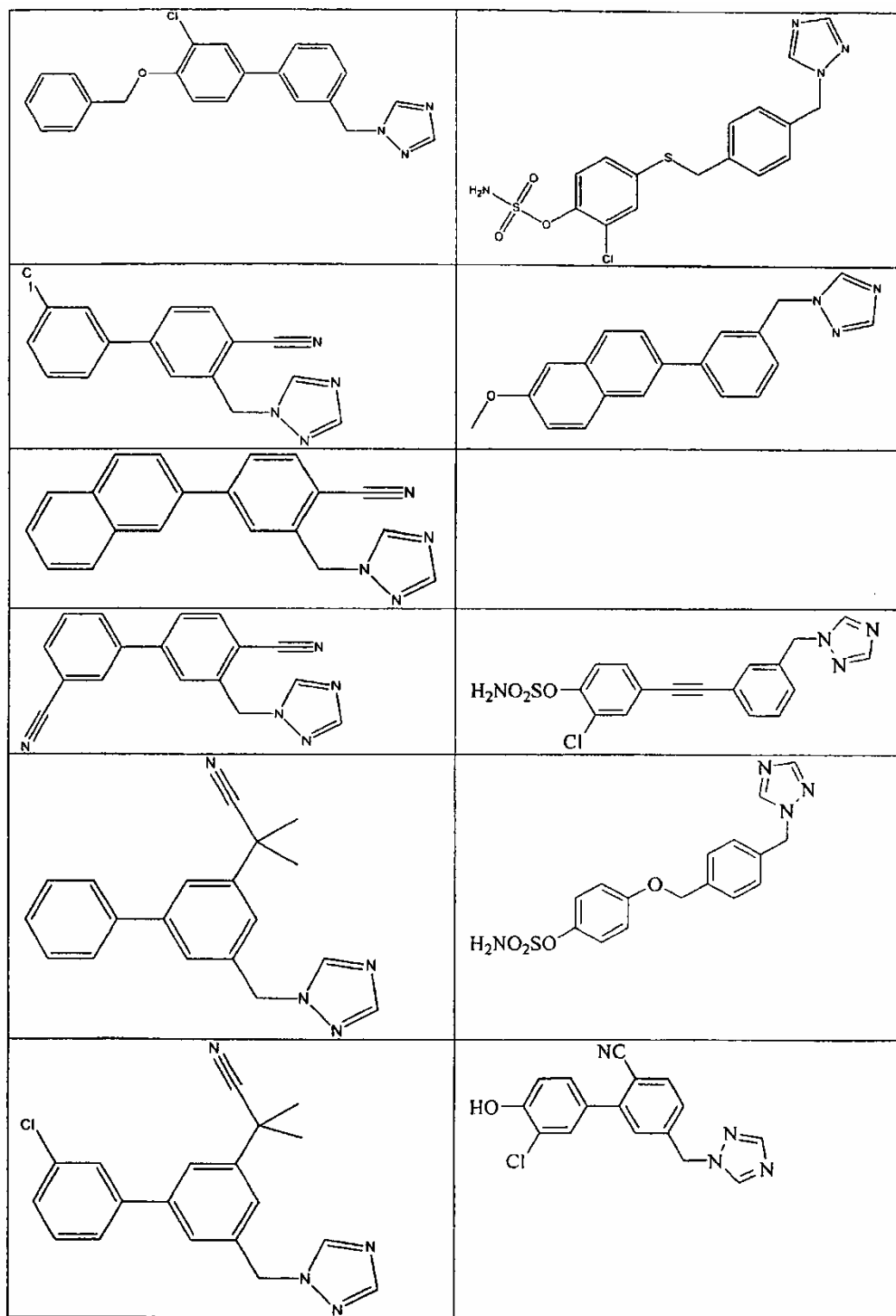
Un compuesto preferido de la presente invención es un compuesto seleccionado de compuestos de fórmulas

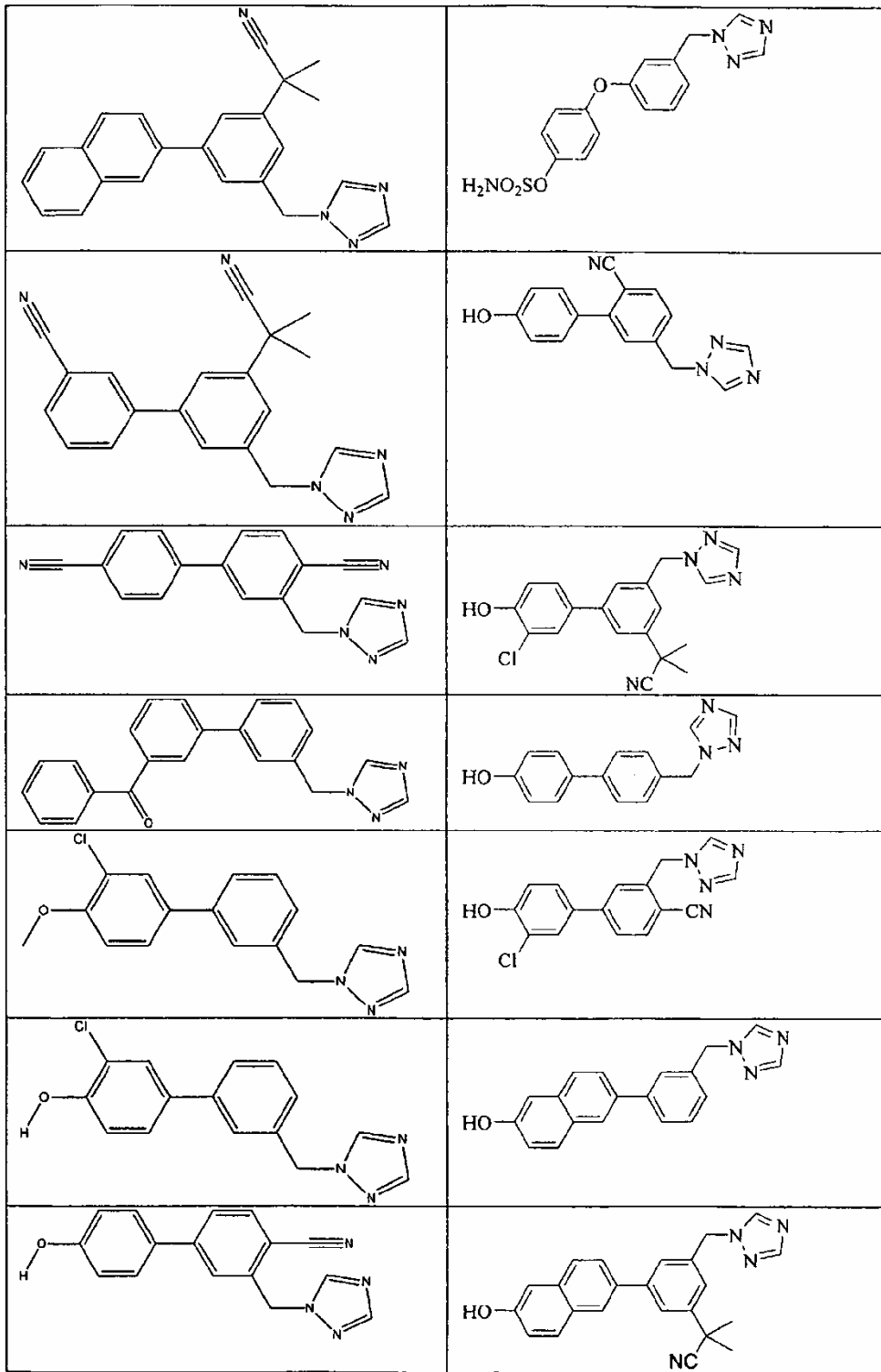


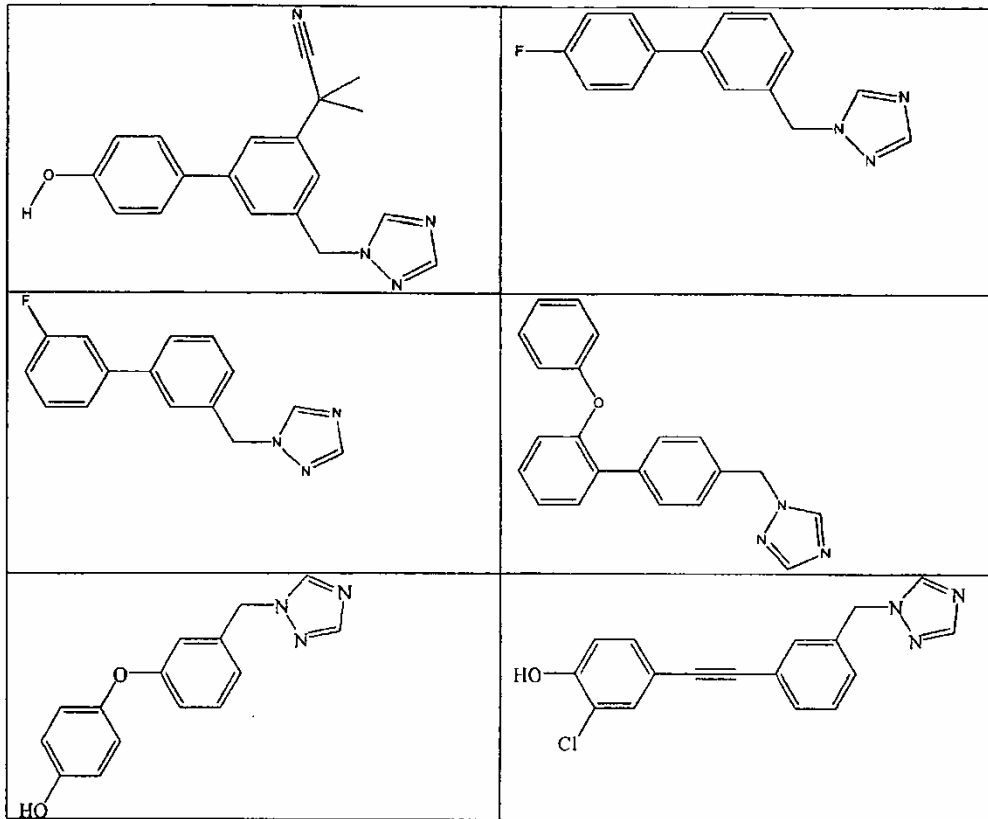
35



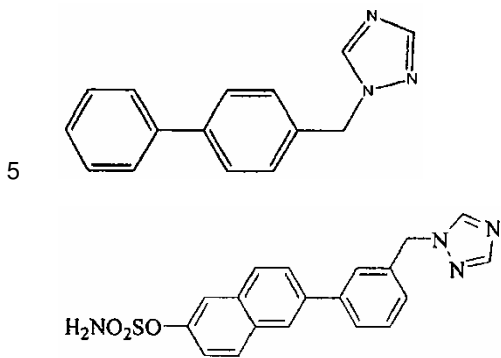








La presente invención proporciona además un compuesto seleccionado de compuestos de fórmulas



10 OTROS ASPECTOS

Para algunas aplicaciones, preferiblemente los compuestos no tienen, o tienen un mínimo, efecto estrogénico.

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

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

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

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

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para la inhibición de una enzima Cyp450.

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para la inhibición de una enzima Cyp17.

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

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para la inhibición de una enzima Cyp11 B2.

En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva.

5 En una realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de fibrosis miocárdica.

ESTEROIDE SULFATASA

10 La esteroide sulfatasa, que a veces se denomina esteroide sulfatasa o esteril sulfatasa o "STS" por sus siglas, hidroliza varios esteroides sulfatados, tales como sulfato de estrona, sulfato de deshidroepiandrosterona y sulfato de colesterol. Se ha asignado a STS el número de enzima EC 3.1.6.2.

15 Se ha clonado y expresado STS. Por ejemplo véase 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.

20 A modo de ejemplo, los investigadores han encontrado que una deficiencia total en 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 noviembre de 1997; 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.

25 Además de los estados patológicos que se ocasionan a través de una falta total de actividad STS, un aumento del nivel de actividad STS también puede ocasionar estados patológicos. A modo de ejemplo, y tal como se indicó anteriormente, existen pruebas sólidas para apoyar un papel de STS en el crecimiento y la metástasis del cáncer de mama.

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

INHIBICIÓN DE STS

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

INHIBIDOR DE STS

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

50 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 perjudicial de STS. El inhibidor de STS puede actuar como antagonista.

55 La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de estrona sulfatasa puede evaluarse usando o bien células de coriocarcinoma JEG3 intactas o bien microsomas placentarios. Además, puede usarse un modelo animal. Se presentan detalles de protocolos de ensayo adecuados en las siguientes secciones. Debe indicarse que podrían 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.

60 En un aspecto, para algunas aplicaciones, el compuesto se caracteriza adicionalmente por la característica de que si el grupo sulfamato iba a sustituirse por un grupo sulfato para formar un derivado de sulfato, entonces el derivado de sulfato podría hidrolizarse por una enzima que tiene 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.

65 En una realización preferida, si el grupo sulfamato del compuesto iba a reemplazarse por un grupo sulfato para formar un compuesto de sulfato, entonces ese compuesto de sulfato podría hidrolizarse por una enzima que tiene actividad esteroide sulfatasa (E.C. 3.1.6.2) y produciría un valor 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.

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

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

15 GRUPO SULFAMATO

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

20 Si R₉ es un grupo sulfamato, entonces el compuesto de la presente invención se denomina compuesto de sulfamato.

Normalmente, el grupo sulfamato tiene la fórmula:

25 (R₁)(R₂)N-S(O)(O)-O-

en la que preferiblemente R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, acilo y arilo, o combinaciones de los mismos, o juntos representan alqueno, en el que el o cada alquilo o cicloalquilo o alqueno contiene opcionalmente uno o más heteroátomos o grupos.

30 Cuando se sustituyen, los compuestos N-sustituídos de esta invención pueden contener uno o dos sustituyentes de N-alquilo, N-alqueno, N-cicloalquilo o N-arilo, que contienen preferiblemente o que contienen cada uno un máximo de 10 átomos de carbono.

35 Cuando R₁ y/o R₂ es hidrocarbilo, los valores preferidos son aquellos en los que R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de hidrocarbilo C₁-C₁₀, hidrocarbilo C₁-C₅, hidrocarbilo C₁-C₃, hidrocarburo C₁-C₁₀, hidrocarburo C₁-C₅, hidrocarburo C₁-C₃, alquilo C₁-C₁₀, alquilo C₁-C₅ y alquilo C₁-C₃.

40 Cuando R₁ y/o R₂ es alquilo, los valores preferidos son aquellos en los que R₁ y R₂ se seleccionan cada uno independientemente de grupos alquilo inferiores que contienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono, es decir, metilo, etilo, propilo etc. R₁ y R₂ pueden ser ambos metilo.

Cuando R₁ y/o R₂ es arilo, valores típicos son fenilo y toliilo (PhCH₃; o).

45 Cuando R₁ y/o R₂ representan cicloalquilo, valores típicos son ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo etc.

Cuando están unidos entre sí, R₁ y R₂ representan normalmente un grupo alqueno que proporciona una cadena de 4 a 6 átomos de carbono, interrumpida opcionalmente por uno o más heteroátomos o grupos, por ejemplo para proporcionar un heterociclo de 5 miembros, por ejemplo morfolino, pirrolidino o piperidino.

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

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

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

60 En algunas realizaciones preferidas, al menos uno de R₁ y R₂ es H.

En algunas realizaciones preferidas adicionales, cada uno de R₁ y R₂ es H.

65 *ENSAYO PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD STS USANDO CÉLULAS CÁNCEROSAS*

(PROTOCOLO 1)

Inhibición de la actividad esteroide sulfatasa en células JEG3

- 5 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 humano. Tiene 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).
- 10 Se mantienen las células en medio mínimo esencial (MEM) (Flow Laboratories, Irvine, Escocia) que contiene HEPES 20 mM, suero bovino fetal al 5%, glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales y bicarbonato de sodio al 0,075%. Se siembran hasta 30 matraces de cultivo tisular de 25 cm² por duplicado con aproximadamente 1 x 10⁵ células/matraz usando el medio anterior. Se hacen crecer las células hasta un 80% de confluencia y se cambia el medio cada tres días.
- 15 Se lavan monocapas intactas de células JEG3 en frascos de cultivo tisular de 25 cm² por triplicado con solución salina equilibrada de Earle (EBSS de IGN Flow, High Wycombe, R.U.) y se incuban durante 3-4 horas a 37°C con 3-sulfato de [6,7-3H]estrona 5 pmol (7 x 10⁵ dpm) (actividad específica 60 Ci/mmol de New England Nuclear, Boston, Mass., EE.UU.) en MEM libre de suero (2,5 ml) junto con 3-sulfamato de estrona (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 frasco y se pipetea el medio (1 ml) a tubos separados que contienen [14C](estrona (7 x 10³ dpm) (actividad específica 97 Ci/mmol de Amersham International Radiochemical Centre, Amersham, R.U.). Se agita la mezcla concienzudamente durante 30 segundos con tolueno (5 ml). Los experimentos han mostrado que se elimina >90% de [14C]estrona y <0,1% de 3-sulfato de [3H]estrona 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 3H y 14C del residuo mediante espectrometría de centelleo. Se calculó la masa del 3-sulfato de estrona hidrolizado a partir de los recuentos de 3H obtenidos (corregidos para los volúmenes del medio y la fase orgánica usada, y para la recuperación de [14C]estrona añadida) y la actividad específica del sustrato. Cada lote de experimentos incluye incubaciones de microsomas preparados a partir de placenta humana positiva para sulfatasa (control positivo) y frascos sin células (para evaluar la hidrólisis no enzimática aparente del sustrato). El número de núcleos celulares por matraz se determina usando un contador Coulter tras tratar las monocapas celulares con zaponina. Se usa un frasco en cada lote para evaluar la viabilidad y el estado de la membrana celular usando el método de exclusión de azul tripano (Phillips, H.J. (1973) En: Tissue culture and applications, [eds: Kruse, D.F. & Patterson, M.K.]; págs. 406-408; Academic Press, Nueva York).
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40 Los resultados para la actividad esteroide sulfatasa se expresan como la media ± 1 D.E. del producto total (estrona + estradiol) formado durante el periodo de incubación (3-4 horas) calculado para 106 células y, para valores que muestran significación estadística, como un porcentaje de reducción (inhibición) con respecto a incubaciones que no contienen 3-sulfamato de estrona. Se usa una 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 DE PLACENTA**(PROTOCOLO 2)*

- 45 Inhibición de la actividad esteroide sulfatasa en microsomas de placenta
- Se tritura concienzudamente con tijeras placenta humana positiva para sulfatasa de embarazos a término normal y se lava una vez con tampón fosfato frío (pH 7,4, 50 mM), entonces se resuspende en tampón fosfato frío (5 ml/g de tejido). Se logra la homogeneización con un homogeneizador Ultra-Turrax, usando tres ráfagas de 10 segundos separadas por periodos de enfriamiento de 2 minutos en hielo. Se eliminan los núcleos y los 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 de proteína de los sobrenadantes mediante el método de Bradford (Anal. Biochem., 72, 248-254 (1976)).
- 50
- 55 Se llevan a cabo incubaciones (1 ml) usando una concentración de proteína de 100 mg/ml, una concentración de sustrato de 20 mM de 3-sulfato de [6,7-3H]estrona (actividad específica 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; 0,6 mM; 0,8 mM; 1,0 mM.
- 60 Tras la incubación, se enfría cada muestra y se pipeteó el medio (1 ml) a tubos separados que contenían [14C]estrona (7 x 10³ dpm) (actividad específica 97 Ci/mmol de Amersham International Radiochemical Centre, Amersham, R.U.). Se agita la mezcla concienzudamente durante 30 segundos con tolueno (5 ml). Los experimentos han mostrado que se elimina >90% de [14C]estrona y <0,1% de 3-sulfato de [3H]estrona 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 3H y 14C del residuo mediante espectrometría de centelleo. Se calcula la masa de 3-sulfato de estrona hidrolizado a partir de los recuentos de 3H obtenidos (corregidos para los volúmenes del medio y la fase orgánica usada, y para la
- 65

recuperación de [¹⁴C]estrone añadida) y la actividad específica del sustrato.

MODELO DE ENSAYO EN ANIMALES PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD STS

5 (PROTOCOLO 3)

Inhibición de la actividad estrone sulfatasa *in vivo*

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

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

MODELO DE ENSAYO EN ANIMALES PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD ESTROGÉNICA

20 (PROTOCOLO 4)

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

25 El compuesto (0,1 mg/kg/día durante cinco días) se administró por vía oral a ratas recibiendo otro grupo de animales vehículo sólo (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 efecto significativo sobre el crecimiento uterino no son estrogénicos.

30 ENSAYOS BIOTECNOLÓGICOS PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD STS

(PROTOCOLO 5)

35 La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad estrone sulfatasa puede evaluarse también usando secuencias de aminoácidos o secuencias de nucleótidos que codifican para STS, o fragmentos activos, derivados, homólogos o variantes de los mismos en, por ejemplo, exámenes de alto rendimiento. Tales ensayos y métodos para su puesta en práctica se enseñan en el documento WO 03/045925 que se incorpora en el presente documento como referencia.

40 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 ACTIVIDAD AROMATASA USANDO CÉLULAS JEG3

45 (PROTOCOLO 6)

50 La actividad aromatasa se mide 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 mínimo esencial (MEM, Flow Laboratories, Irvine, Escocia) que contiene HEPES 20 mM, suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales y bicarbonato de sodio al 0,075%. Se lavan monocapas intactas de células JEG3 (2,5 x 10⁶ células) en frascos de cultivo tisular de 25cm² por triplicado con solución salina equilibrada de Earle (EBSS, de ICN Flow, High Wycombe, R.U.) y se incuban con [¹α-³H] androstenodiona (2-5 nM, 26 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA, EE.UU.) durante 30 min. con inhibidores a lo largo del intervalo de 10 pm-10 μM. Durante la reacción de la aromatasa, se libera ³H₂O que puede cuantificarse usando un espectrómetro de centelleo líquido (Beckman-Coulter, High Wycombe, Bucks. R.U.). Este método de liberación de ³H₂O se ha usado ampliamente para medir la actividad aromatasa (Newton *et al.*, J.Steroid Biochem. 1986,24: 1033 - 1039). El número de núcleos celulares por matraz se determina usando un contador Coulter tras tratar las monocapas celulares con zaponina.

60 Los resultados para la actividad aromatasa se expresan como la media ± 1 D.E. del producto formado durante el periodo de incubación (30 min.) calculado para 10⁶ células y, para valores que muestran una significación estadística, como un porcentaje de reducción (inhibición) con respecto a incubaciones que no contienen inhibidor de aromatasa. Se usó una prueba de la t de Student para datos independientes para someter a prueba la significación estadística de los resultados. Se calcularon valores de CI₅₀ como la concentración de inhibidor requerida para obtener un 50% de inhibición de la actividad aromatasa.

ENSAYOS EN ANIMALES PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD AROMATASA

(PROTOCOLO 7)

- 5 (i) Inhibición de la síntesis de estrógenos inducida por PMSG

10 La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad aromatasa *in vivo* se sometió a prueba usando un ensayo de síntesis de estrógenos inducida por gonadotropina sérica de yegua preñada (PMSG). Para esto, se les inyectó a ratas hembra (250 g) PMSG (200 UI, por vía s.c.). Tras 72 h, se les administró a las ratas vehículo (propilenglicol) o diversas dosis de compuestos de prueba por vía oral. A las 2 h tras la dosificación, se obtuvieron muestras de sangre mediante punción cardiaca (bajo anestesia). Se midieron los niveles de estradiol plasmáticos en grupos control y grupos que recibieron fármacos. Se determinó la eficacia de la inhibición de aromatasa mediante la medición de las concentraciones de estradiol plasmáticas 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 del crecimiento uterino estimulado por androstenodiona en ratas ovariectomizadas

20 Se ovariectomizaron ratas hembra (250 g) y se usaron para determinar la eficacia de la inhibición de aromatasa sobre el crecimiento uterino estimulado por androstenodiona. La administración de androstenodiona (30 mg/kg/d) durante un periodo de 2 semanas da como resultado un aumento significativo en el crecimiento uterino en animales ovariectomizados. Este aumento en el crecimiento uterino se estimula por estrógeno que se deriva de la androstenodiona administrada como resultado de la acción de la enzima aromatasa. Mediante la administración conjunta de compuestos con androstenodiona, puede determinarse el grado de inhibición de aromatasa mediante mediciones de los pesos uterinos en animales tratados y no tratados.

TERAPIA

30 Los compuestos de la presente invención pueden usarse como agentes terapéuticos, es decir, en aplicaciones de terapia.

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

35 La terapia puede ser en humanos o animales, preferiblemente animales hembra.

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

40 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).

45 Las composiciones farmacéuticas pueden ser para uso humano o animal en medicina veterinaria y humana y normalmente comprenderán uno cualquiera o más de un diluyente, portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Se conocen bien en la técnica vehículos o diluyentes para uso terapéutico y se describen en, por ejemplo, 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 prevista y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o además de, el portador, excipiente o diluyente, cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente de solubilización adecuado.

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

55 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 formularse para administrarse usando una minibomba o mediante una vía mucosa, por ejemplo, como un pulverizador nasal o aerosol para inhalación o disolución ingerible, o por vía parenteral en la que la composición se formula mediante una forma inyectable, para su administración mediante, por ejemplo, una vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación puede diseñarse para administrarse por ambas vías.

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

5 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 polvo para uso externo, 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
 10 elixires, disoluciones o suspensiones que contienen agentes colorantes o aromatizantes, o pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, por vía intramuscular o por vía subcutánea. Para administración parenteral, las composiciones pueden usarse de la mejor manera en forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o monosacáridos para hacer que la disolución sea isotónica con la sangre. Para administración bucal o sublingual las composiciones pueden administrarse en forma de comprimidos o pastillas para chupar que pueden formularse de una manera convencional.

PRODUCTO FARMACÉUTICO DE COMBINACIÓN

15 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 aromataza (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 de 2-etilo y 2-metoxi-17-desoxi que son análogos al compuesto 5 presentado en el presente documento.

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

30 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 la superficie celular, ligandos, moléculas de adhesión leucocitaria, anticuerpos monoclonales, vacunas preventivas y terapéuticas, hormonas, componentes de la 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- α ; interferón alfa, beta y gamma; TGF- β . 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- α , TNF- β , incluyendo derivados o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, la citocina es TNF- α . Pueden encontrarse en la técnica enseñanzas sobre TNF, tales como los documentos WO-A-98/08870 y WO-A-98/13348.

ADMINISTRACIÓN

45 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 dosificaciones a continuación son a modo de ejemplo del caso promedio. Por supuesto, puede haber casos individuales en los que se necesiten intervalos de dosificación superiores o inferiores.

50 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.

55 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 y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la longitud de acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta y el modo y momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y el huésped que se somete a terapia.

60 Aparte de los modos típicos de administración, 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.

65 El término "administrado" incluye pero no se limita a administración mediante una vía mucosa, por ejemplo, como un

pulverizador nasal o aerosol para inhalación como una disolución ingerible; una vía parenteral en la que la administración es mediante una forma inyectable, tal como, por ejemplo, una vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

5 Por tanto, para administración farmacéutica, los inhibidores de STS de la presente invención pueden formularse de cualquier manera adecuada utilizando técnicas de formulación farmacéutica convencionales y portadores, adyuvantes, excipientes, diluyentes, etc. farmacéuticos 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 10
10 900 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). Las 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 únicas, regímenes de dosis separadas y/o en regímenes de múltiples dosis que se extienden a lo largo de varios días. Para administración oral, pueden formularse en comprimidos, cápsulas, disolución o suspensión que contienen
15 desde 100 hasta 500 mg de compuesto por dosis unitaria. Alternativa y preferiblemente, los compuestos se formularán para administración parenteral en un portador administrable por vía parenteral adecuado y que proporciona tasas de dosificación diaria única 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
20 criterio del médico.

CICLO CELULAR

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

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 hormonodependientes y hormonoindependientes.

30 Además, el compuesto de la presente invención puede ser adecuado para el tratamiento de cánceres tales como cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, sarcomas, melanomas, cáncer de próstata, cáncer pancreático etc. y otros tumores sólidos.

35 Para algunas aplicaciones, el ciclo celular se inhibe y/o previene y/o se detiene, preferiblemente en el que el ciclo celular se previene y/o se detiene. En un aspecto, el ciclo celular puede inhibirse y/o prevenirse y/o detenerse en la fase G₂/M. En un aspecto, el ciclo celular puede prevenirse y/o inhibirse y/o detenerse irreversiblemente, preferiblemente en el que el ciclo celular se previene y/o se detiene irreversiblemente.

40 Mediante la expresión "prevenirse y/o inhibirse y/o detenerse irreversiblemente" quiere decirse que tras la aplicación de un compuesto de la presente invención, al retirar el compuesto, los efectos del compuesto, concretamente la prevención y/o inhibición y/o detención del ciclo celular, son todavía observables. Más particularmente, mediante la expresión "prevenirse y/o inhibirse y/o detenerse 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. Se presentan
45 a continuación detalles de este protocolo.

50 Por tanto, la presente invención proporciona compuestos que: provocan inhibición del crecimiento de células de cáncer de mama positivas para receptores de estrógenos (RE+) y negativas para RE (RE-) previniendo y/o inhibiendo y/o deteniendo el ciclo celular; y/o provocan regresión de tumores mamarios inducidos por nitroso-metilurea (NMU)-en animales intactos (es decir, no ovariectomizados), 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

55 (PROTOCOLO 7)

Procedimiento

60 Fase 1

Se sembraron células de cáncer de mama MCF-7 en placas de cultivo de múltiples pocillos a una densidad de 105 células/pocillo. Se dejó que las células se unieran y se hicieron crecer hasta aproximadamente el 30% de confluencia cuando se trataron tal como sigue:

65 Control – sin tratamiento

Compuesto de interés (CDI) 20 μ M

5 Se hicieron crecer las células durante 6 días en medio de crecimiento que contenía el CDI con cambios de medio/CDI cada 3 días. Al final de este periodo se contaron los números de células usando un contador celular Coulter.

Fase 2

10 Tras el tratamiento de las células durante un periodo de 6 días con el CDI, volvieron a sembrarse las células a una densidad de 10^4 células/pocillo. No se añaden tratamientos adicionales. Se dejó que las células continuaran creciendo durante 6 días adicionales en presencia de medio de crecimiento. Al final de este periodo, se contaron de nuevo los números de células.

15 *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 cáncer.

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

25 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, de endometrio, de próstata, de ovario y pancreáticos.

TERAPIA REFERENTE A ESTRÓGENOS

30 Se cree que algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el control de los niveles de estrógenos en el cuerpo, en particular en hembras. Por tanto, algunos de los compuestos pueden ser útiles ya que proporcionan un medio de control de la fertilidad, tal como una pastilla para chupar, disolución, píldora o comprimido anticonceptivo oral. Alternativamente, el compuesto podría estar en forma de un implante o como un parche.

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

40 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

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

50 A modo de ejemplo, se cree que inhibidores de STS pueden ser útiles en la potenciación de la función de la memoria en pacientes que padecen enfermedades tales como amnesia, traumatismos craneoencefálicos, enfermedad de Alzheimer, demencia epiléptica, demencia presenil, demencia postraumática, demencia senil, demencia vascular y demencia tras accidente cerebrovascular o individuos que buscan por lo demás una potenciación de la memoria.

TH1

55 Se cree que algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en la regulación de la respuesta de citocinas TH1.

60 A modo de ejemplo, se cree que la presencia de inhibidores de STS dentro del macrófago u otras células presentadoras de antígeno puede conducir a una disminución de la capacidad de células T sensibilizadas para montar una respuesta TH1 (alta IL-2, IL-4 baja de IFN γ). La influencia reguladora normal de otros esteroides tales como glucocorticoides predominaría por tanto.

ESTADOS INFLAMATORIOS

65 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 cutáneos por ejemplo psoriasis y dermatitis por

contacto; enfermedad de injerto contra huésped; eccema; asma y rechazo de órganos después del 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.

5 Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en la fabricación de un medicamento para revelar un efecto similar a glucocorticoides endógenos.

OTRAS TERAPIAS

10 Debe entenderse también que el compuesto/la composición de la presente invención puede tener otras implicaciones médicas importantes.

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

20 Además, o como alternativa, el compuesto o la composición de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de los trastornos enumerados en el documento WO-A-98/05635. Para facilidad de referencia, se proporciona ahora 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 antitrombosis dependiente de aspirina; crecimiento, invasión y diseminación tumorales, angiogénesis, metástasis, tumor maligno, 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, epidermolisis ampollosa; ulceración de la córnea, retinopatía y cicatrización de heridas quirúrgicas; rinitis, conjuntivitis alérgica, eccema, anafilaxia; reestenosis, insuficiencia cardíaca congestiva, endometriosis, aterosclerosis o endosclerosis.

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

45 Además, o como alternativa, la composición de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de los trastornos enumerados en el documento WO-A-98/09985. Para facilidad de referencia, se proporciona ahora parte de la lista: actividad inhibidora de células T y/o macrófagos y, por tanto, actividad antiinflamatoria; actividad antiinmunitaria, es decir, efectos inhibidores contra una respuesta inmunitaria humoral y/o celular, incluyendo una respuesta no asociada con inflamación; inhibir la capacidad de los macrófagos y las células T para adherirse a componentes de la matriz extracelular y fibronectina, así como expresión del receptor fas regulada por incremento en células T; inhibir la inflamación y reacción inmunitaria no deseada incluyendo artritis, incluyendo artritis reumatoide, inflamación asociada con hipersensibilidad, reacciones alérgicas, asma, lupus eritematoso sistémico, enfermedades del 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 tubo digestivo, fibrosis hepática, cirrosis del hígado 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 orquidal u otras enfermedades testiculares relacionadas con inmunidad, disfunción placentaria, insuficiencia placentaria, aborto habitual, eclampsia, preeclampsia y otras enfermedades ginecológicas relacionadas con inflamación y/o inmunidad, uveítis posterior, uveítis intermedia, uveítis anterior, conjuntivitis, coriorretinitis, uveoretinitis, neuritis óptica, inflamación intraocular, por ejemplo retinitis o edema macular cistoide, oftalmia simpática, escleritis, retinitis pigmentosa, componentes inmunitarios e inflamatorios de enfermedad de fondo degenerativa, componentes inflamatorios de traumatismo ocular, inflamación ocular provocada por infección,

vitreorretinopatías proliferativas, neuropatía óptica isquémica aguda, formación de cicatrices excesiva, por ejemplo tras operación de filtración de glaucoma, reacción de inflamación y/o inmunitaria contra implantes oculares y otras enfermedades oftálmicas relacionadas con inflamación e inmunidad, inflamación asociada con enfermedades autoinmunitarias o estados o trastornos en los que, tanto en el sistema nervioso central (SNC) o en cualquier otro órgano, sería beneficiosa una supresión de la inflamación y/o inmunidad, enfermedad de Parkinson, complicación y/o efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, encefalopatía relacionada con VIH de complejo de demencia relacionado con el SIDA, enfermedad de Devic, corea de Sydenham, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas, estados o trastornos del SNC, componentes inflamatorios de accidentes cerebrovasculares, síndrome postpolio, componentes inflamatorios e inmunitarios de trastornos psiquiátricos, mielitis, encefalitis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalomielitis, neuropatía aguda, neuropatía subaguda, neuropatía crónica, síndrome de Guillain-Barre, corea de Sydenham, miastenia grave, hipertensión intracraneal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, componentes inflamatorios de compresión del SNC o traumatismo del SNC o infecciones del SNC, componentes inflamatorios de distrofias y atrofas musculares, y enfermedades, estados o trastornos relacionados con inflamación e inmunidad de los sistemas nerviosos central y periférico, inflamación postraumática, choque septicémico, enfermedades infecciosas, complicaciones inflamatorias o efectos secundarios de la cirugía, trasplante de médula ósea u otras complicaciones y/o efectos secundarios de trasplantes, complicaciones inflamatorias y/o inmunitarias y efectos secundarios de la terapia génica, por ejemplo debido a infección con un vehículo viral, o inflamación asociada con SIDA, para suprimir o inhibir una respuesta inmunitaria celular y/o humoral, para tratar o mejorar enfermedades proliferativas de leucocitos o monocitos, por ejemplo leucemia, reduciendo la cantidad de monocitos o linfocitos, para la prevención y/o el tratamiento de rechazo de injertos en casos de trasplante de células, tejido y órganos naturales o artificiales tales como córnea, médula ósea, órganos, cristalinos, marcapasos, tejido cutáneo natural o artificial.

25 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 $R_3R_4NSO_2Cl$.

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

Se añaden hidruro de sodio y cloruro de sulfamoilo a una disolución con agitación del alcohol en dimetilformamida anhidra a 0°C. Posteriormente, se deja calentar la reacción hasta temperatura ambiente tras lo cual se continúa agitando 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 $MgSO_4$ anhidro. La filtración seguida por evaporación del disolvente a vacío y evaporación conjunta con tolueno proporciona un residuo bruto que se purifica adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida.

40 Preferiblemente, se derivatiza el alcohol, según sea apropiado, antes de la reacción con el cloruro de sulfamoilo. Cuando sea necesario, los grupos funcionales en el alcohol pueden protegerse de manera conocida y el grupo o grupos protectores eliminarse al final de la reacción.

45 Preferiblemente, los compuestos de sulfamato se preparan según las enseñanzas de Page *et al.* (1990 Tetrahedron 46: 2059-2068).

Se presentan también preparaciones preferidas en el siguiente texto.

50 SUMARIO

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 la apoptosis y/o moduladores del ciclo celular y/o crecimiento celular, y composiciones farmacéuticas que los contienen.

55 Ejemplos

La presente invención se describirá ahora en detalle adicional a modo de ejemplo sólo con referencia a la figura adjunta, en la que:

60 la figura 1 muestra un esquema del resumen; y

la figura 2 muestra un esquema del resumen.

65 La presente invención se describirá ahora sólo a modo de ejemplo. Sin embargo, debe entenderse que los ejemplos también presentan compuestos preferidos de la presente invención, así como vías preferidas para preparar los

mismos y productos intermedios útiles en la preparación de los mismos.

Parte experimental

5 Métodos generales

Se registraron los espectros de RMN en los instrumentos Jeol 270 MHz o Bruker 400 MHz. Se obtuvieron espectros de masas de baja resolución a partir de una plataforma Micromass LCZ (APCI +). Se obtuvieron datos de HPLC a partir de una máquina Waters Alliance-HT-2790 con una columna Symmetry^R C18. A menos que se establezca lo contrario, se usaron disolventes de calidad para HPLC y se usaron reactivos comerciales y materiales de partida sin purificación adicional. Se realizó cromatografía en capa fina usando placas Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck). Para la cromatografía automatizada se usó el sistema Flashmaster II de purificación en paralelo Argonaut con columnas de sílice preempaquetadas Argonaut de tamaño especificado. Métodos de elución empleados:

15 **Método 1:** 0,00 min., el 100% de hexano; 5,00 min., el 50% de hexano, el 50% de EtOAc; 10,00 min., el 50% de hexano, el 50% de EtOAc; 12,00 min., el 100% de EtOAc; 20,00 min., el 100% de EtOAc; 20,01 min., el 100% de hexano; 25,00 min., el 100% de hexano.

20 **Método 2:** 0,00 min., el 100% de hexano; 5,00 min., el 50% de hexano, el 50% de EtOAc; 10,00 min., el 50% de hexano, el 50% de EtOAc; 12,50 min., el 100% de EtOAc; 25,00 min., el 100% de EtOAc; 25,01 min., el 100% de hexano; 30,00 min., el 100% de hexano.

25 **Método 3:** 0,00 min., el 100% de diclorometano; 2,50 min., el 100% de hexano; 7,50 min., el 50% de hexano, el 50% de EtOAc; 12,50 min., el 75% de EtOAc, el 25% de diclorometano; 15,00 min., el 100% de EtOAc; 25,00 min., el 100% de EtOAc; 25,01 min., el 100% de hexano; 30,00 min., el 100% de hexano.

30 **Método 4:** 0,00 min., el 100% de diclorometano; 2,50 min., el 100% de hexano; 7,50 min., el 50% de hexano, el 50% de EtOAc; 12,50 min., el 75% de EtOAc, el 25% de diclorometano; 20,00 min., el 100% de EtOAc; 30,00 min., el 100% de EtOAc; 30,01 min., el 100% de hexano; 35,00 min., el 100% de hexano.

35 **Método 5:** 0,00 min., el 100% de hexano; 10,00 min., el 100% de EtOAc; 20,00 min., el 100% de EtOAc; 20,01 min., el 90% de EtOAc, el 10% de MeOH; 25,00 min., el 90% de EtOAc, el 10% de MeOH; 25,01 min., el 100% de hexano; 30,00 min., el 100% de hexano.

40 **Método 6:** 0,00 min., el 100% de EtOAc; 20,00 min., el 100% de EtOAc; 20,01 min., el 90% de EtOAc, el 10% de MeOH; 30,00 min., el 90% de EtOAc, el 10% de MeOH; 30,01 min., el 100% de hexano; 35,00 min., el 100% de hexano.

45 **Método 7:** 0,00 min., el 100% de dcm; 7,50 min., el 100% de dcm; 7,51 min., el 100% de hexano; 20,00 min., el 100% de EtOAc; 30,00 min., el 100% de EtOAc; 30,01, el 100% de hexano; 35,00 min., el 100% de hexano.

Método 8: 0,00 min., el 100% de hexano; 5,00 min., el 100% de hexano; 15,00 min., el 100% de dcm; 25,00 min., el 100% de EtOAc; 35,00 min., el 100% de EtOAc; 35,01 min., el 100% de hexano; 40,00 min., el 100% de hexano.

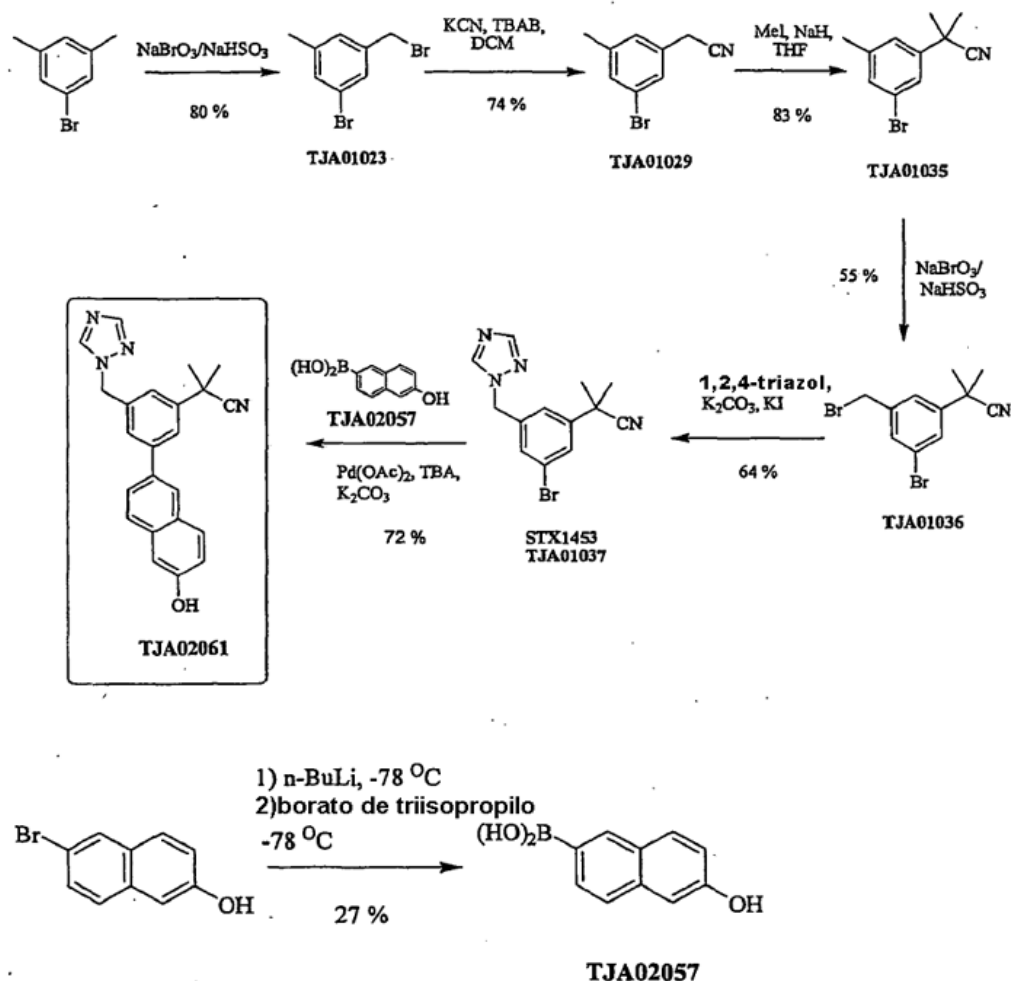
50 **Método 9:** 0,00 min., el 100% de EtOAc; 25,00 min., el 100% de EtOAc; 25,01 min., el 90% de EtOAc, el 10% de MeOH; 35,00 min., el 90% de EtOAc, el 10% de MeOH; 35,01 min., el 100% de hexano; 38,00 min., el 100% de hexano.

Método 10: 0,00 min., el 100% de hexano; 10,00 min., el 100% de EtOAc; 20,00 min., el 100% de EtOAc; 20,01 min., el 100% de hexano; 25,00 min., el 100% de hexano.

Rutas sintéticas

55 Se sintetizaron compuestos que eran comparativos y según la presente invención según las rutas sintéticas y esquemas.

TJA02061



Ácido 6-Hidroxinaftalen-2-il-2-borónico (TJA02057)

5 $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BO}_3$ PM 187,99

Se cargó un matraz de f.r. seco de 250 ml con 6-bromo-2-naftol (5,38 g, 24,1 mmol) y se purgó con N_2 (g). Se añadió THF anhidro (80 ml) con agitación y se enfrió el recipiente hasta -78°C (baño de acetona/nieve carbónica). Tras 30 minutos, se añadió gota a gota n-BuLi, 2,3 M en hexanos, (12,9 ml, 28,9 mmol) a lo largo de 20 min. Se dejó agitar la reacción durante 1 h. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (6,65 ml, 28,9 mmol) con la reacción todavía a -78°C . Tras 15 min. de agitación a esta temperatura, se retiró el baño de acetona/nieve carbónica. A 0°C , se añadió $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 2 M (5 ml) y se dejó agitar la reacción durante 15 min. adicionales. Se eliminó el THF a vacío y se llevaron los residuos a agua destilada (20 ml) y se añadió diclorometano (50 ml). Se filtró el precipitado de color blanco resultante y se lavó con diclorometano y agua destilada. Se secó a vacío a 70°C para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,88 g, 43%).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,04-7,08 (2H, m, ArH), 7,58-7,61 (1H, d, $J=8,4$ Hz, ArH), 7,73-7,76 (2H, d, $J=8,4$ Hz, ArH), 7,72-7,73 (1H, d, $J=1,5$ Hz, ArH), 8,06 (2H, s, ArB(OH)_2), 8,23 (1H, s, ArH) y 9,83 (1H, s, ArOH);

20 HPLC (CH_3CN al 70% en H_2O) $t_r=5,431$ (97,67%);

CLEM (APCI), m/z 187,04 ($\text{M}^- - \text{H}$, 100%), 142,92 ($(\text{M}^- - \text{H}) - \text{B(OH)}_2$, 55).

1-Bromo-3-bromometil-5-metilbenzoceno (TJA01023)

25

$\text{C}_8\text{H}_8\text{Br}_2$ PM 263,96

A una disolución de bromato de sodio (24,4 g, 162 mmol) en H₂O destilada (40 ml) se le añadió 5-bromo-m-xileno (10,0 g, 54,0 mmol) en ciclohexano (108 ml). A esta mezcla transparente se le añadió gota a gota una disolución de hidrogenosulfato de sodio (30,8 g, 162 mmol) en H₂O destilada (81 ml) con agitación vigorosa a lo largo de 60 min. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h adicionales a temperatura ambiente. Se separó el acetato de etilo y se añadió dietil éter (100 ml). Entonces se lavó esto con Na₂SO_{3(ac.)} saturado (100 ml), agua destilada (100 ml x 2) y salmuera (100 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un jarabe transparente. La cromatografía en columna (hexano) eluyó el compuesto del título como un aceite transparente que cristalizó en reposo para dar un sólido cristalino de color blanco que se usó sin purificación adicional (8,45 g, 60%); *R_f* 0,52 (hexano), c.f. 0,52 (bromuro de dibromobencilo), 0,45 (bromuro de 1,5-dibencilo), 0,6 (5-bromo-m-xileno).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 2,31 (3H, s, ArCH₃), 4,38 (2H, s, ArCH₂Br), 7,11 (1H, s, ArH), 7,25 (1H, s, ArH) y 7,32 (1H, s, ArH);

HPLC (CH₃CN al 60% en H₂O) *t_r*=3,877 (67%), 4,644 (31%, bromuro de dibromobencilo).

3-Bromo-5-metil-fenil)acetonitrilo (TJA01029)

C₉H₈BrN PM 210,07

Se cargaron TJA01023 (11,3 g, 42,7 mmol), cianuro de potasio (3,34 g, 51,2 mmol) y bromuro de tetrabutilamonio (0,700 g, 2,10 mmol) en un matraz de f.r. junto con diclorometano (60 ml) y agua destilada (15 ml). Con agitación vigorosa, se sometió la mezcla de reacción a reflujo (45°C) durante 24 h. Al enfriar, se separó la fracción orgánica y se lavó con agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), entonces se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un aceite de color rojo/naranja. La cromatografía en columna eluyendo inicialmente con hexano separó la impureza de bromuro de dibromobencilo. La elución adicional con hexano/diclorometano (50:50) dio el compuesto del título como un aceite transparente de color amarillo (6,63 g, 74%), *R_f* 0,54 (hexano/diclorometano 50:50)

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 2,31 (3H, s, ArCH₃), 3,66 (2H, s, ArCH₂CN), 7,06 (1H, s, ArH), 7,25 (1H, s, ArH) y 7,27 (1H, s, ArH);

¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 21,1, 23,2, 117,4, 122,8, 127,4, 128,1, 131,7, 131,9 y 141,1;

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) *t_r*=2,278 (72,5%);

CLEM (APCI), *m/z* 211,78 (⁸¹BrM⁺ + H, 53%), 209,78 (⁷⁹BrM⁺ + H, 55), 184,83 ((⁸¹BrM⁺ + H) -CN, 80), 182,83 ((⁷⁹BrM⁺ + H) -CN, 76).

2-(3-Bromo-5-metilfenil)-2-metil-propionitrilo (TJA01035)

C₁₁H₁₂BrN PM 238,13

A un matraz de f.r. seco purgado con N_{2(g)} se le añadió TJA01029 (6,00 g, 28,6 mmol) y THF seco (20 ml). Con agitación, se enfrió esto por medio de un baño de agua con hielo y se añadió gradualmente NaH (1,71 g, 71,4 mmol) y entonces se dejó agitar a 0°C bajo N_{2(g)} durante 15 min. Entonces se añadió gota a gota yodometano (3,91 ml, 62,8 mmol). Se dejó agitar la suspensión resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió cuidadosamente propan-2-ol (5 ml) a la mezcla de reacción seguido por diclorometano (50 ml) y se lavó con H₂O destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un aceite de color rojo/naranja. La cromatografía en columna (hexano/diclorometano 50:50) eluyó el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (5,65 g, 83%);

R_f 0,38 (hexano/diclorometano 50:50), c.f. 0,26 (3-bromo-5-metil-fenil)acetonitrilo;

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,68 (6H, s, ArC(CH₃)₂CN), 2,33 (3H, s, ArCH₃), 7,20 (1H, s, ArH), 7,26 (1H, s, ArH) y 7,34 (1H, s, ArH);

¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 21,3 (CH₃), 29,0 (CH₃), 36,9 (C), 122,8, 124,1, 124,9, 125,2, 131,6, 140,9 y 143,4;

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) *t_r*=2,600 (89,65%);

CLEM (APCI), *m/z* 239,93 (⁸¹BrM⁺ + H, 3%), 237,93 (⁷⁹BrM⁺ + H, 4), 212,92 ((⁸¹BrM⁺ + H) -CN, 100), 210,92 ((⁷⁹BrM⁺ + H) -CN, 96).

2-(3-Bromo-5-bromometil-fenil)-2-metilpropionitrilo (TJA01036)

65

ES 2 404 312 T3

C₁₁H₁₁Br₂N PM 317,03

A una disolución de bromato de sodio (9,51 g, 63,0 mmol) en H₂O destilada (32 ml) se le añadió TJA01035 (5,00 g, 21,0 mmol) en ciclohexano (42 ml). A esta mezcla transparente se le añadió gota a gota una disolución de hidrogenosulfato de sodio (7,56 g, 63,0 mmol) en H₂O destilada (63 ml) con agitación vigorosa a lo largo de 1 h. Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h adicionales a temperatura ambiente. Se separó el ciclohexano y se añadió dietil éter (100 ml). Entonces se lavó esto con Na₂SO_{3(ac.)} saturado (50 ml), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un aceite viscoso de color naranja. La cromatografía en columna (hexano/diclorometano 50:50) eluyó el material de partida y el compuesto del título como un aceite viscoso transparente (3,64 g, 54%),

R_f 0,55 (hexano/diclorometano 50:50), c.f. 0,38 (2-(3-bromo-5-metilfenil)-2-metil-propionitrilo);

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,71 (6H, s, ArC(CH₃)₂CN), 4,41 (2H, s, ArCH₂Br), 7,40-7,41 (1H, t, *J*=1,7, ArH) y 7,48-7,51 (2H, m, ArH);

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) *t_r*=2,508 (83,05%);

EMBR (FAB⁺), *m/z* 319,1 (⁸¹BrM⁺ + H, 100%), 317,1 (⁷⁹BrM⁺ + H, 100).

20

2-(3-Bromo-5-[1,2,4-triazol-1-il-metilfenil]-2-metilpropionitrilo (TJA01037, STX1453)

C₁₃H₁₃BrN₄ PM 305,18

Se cargaron TJA01036 (3,20 g, 10,1 mmol), 1,2,4-triazol (1,05 g, 15,2 mmol), carbonato de potasio (1,40 g, 10,1 mmol), yoduro de potasio (0,10 g, 0,600 mmol) y acetona (150 ml) en un matraz de f.r. Con agitación vigorosa, se puso esta mezcla a reflujo (60°C) durante 24 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se eliminó la acetona a vacío. Se llevaron los residuos a acetato de etilo (50 ml) y se lavaron con agua destilada (50 ml x 2), NaOH 1 M (50 ml x 1) y salmuera (50 ml). Se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un aceite de color amarillo. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó el compuesto del título como un aceite viscoso transparente que cristalizó en reposo para dar un sólido cristalino incoloro (1,97 g, 64%),

30

p.f. 70,9-71,8°C;

R_f 0,24 (acetato de etilo).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,68 (6H, s, ArC(CH₃)₂CN), 5,33 (2H, s, ArCH₂N), 7,40-7,41 (2H, t, *J*=1,7, ArH), 7,54-7,55 (1H, t, *J*=1,7, ArH), 7,99 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,12 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 29,0 (CH₃), 37,0 (C), 52,6 (CH₂), 123,5, 123,7, 128,6, 130,4, 137,7, 143,4, 144,5 y 152,6 (un pico solapante);

HPLC (CH₃CN al 60% en H₂O aumentando hasta el 95% a lo largo de 10 min.) *t_r*= 2,293 (98,87%); EM (EI), *m/z* 307,09 (⁸¹BrM⁺ + H, 100%), 305,09 (⁷⁹BrM⁺ + H, 99), 238,01 ((⁸¹BrM⁺ + H) - C₂H₂N₃, 22), 236,01 ((⁷⁹BrM⁺ + H) - C₂H₂N₃, 24).

45

2-(3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)-5-(2-hidroxinaftalen-6-il)fenil)-2-metilpropanonitrilo (TJA02061)

C₂₃H₂₀N₄O PM 368,43

50

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA02004 (0,150 g, 0,492 mmol), TJA02057 (0,138 g, 0,737 mmol), carbonato de potasio (0,170 g, 1,23 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,164 g, 0,492 mmol), Pd(OAc)₂ (0,003-0,004 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Explorer. Tras un tiempo de ejecución de 10 min. a 150°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) que eluyó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,130 g, 72%),

55

p.f. 193,7-198,4°C;

R_f 0,42 (acetato de etilo);

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,76 (6H, s, ArC(CH₃)₂CN), 5,55 (2H, s, ArCH₂N), 7,11-7,21 (2H, m, ArH), 7,47 (1H, s, ArH), 7,66 (1H, s, ArH), 7,68-7,72 (1H, dd, *J*= 1,8 y 8,7 Hz, ArH), 7,79-7,81 (2H, m, ArH), 7,85-7,88 (1H, d, *J*= 8,7 Hz, ArH), 8,02 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,09 (1H, s, ArH), 8,76 (1H, s, C₂H₂N₃) y 9,88 (1H, s, ArOH);

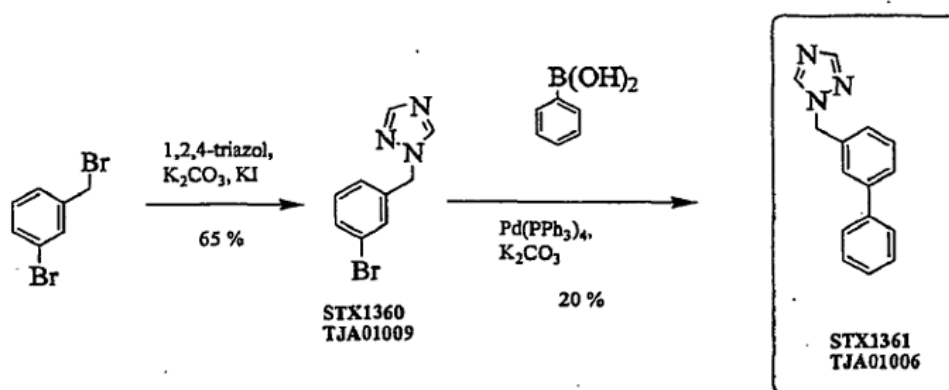
65

¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ 28,9 (CH₃), 37,4 (C), 52,6 (CH₂), 109,0 (CH), 119,8 (CH), 123,6 (CH), 124,1 (CH), 125,1 (C), 125,8 (CH), 126,1 (CH), 126,4 (CH), 127,4 (CH), 128,4 (C), 130,5 (CH), 134,0 (C), 134,7 (C), 138,2 (C), 142,0 (C), 143,3 (C), 145,0 (CH), 152,4 (CH) y 156,3 (C);

5

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t*_r= 3,697 (100%);

CLEM (APCI), *m/z* 369,65 (M⁺ + H, 100%).

STX1361

10

1-(3-Bromobencil)-1H-(1,2,4)-triazol (TJA01009, STX1360)

C₉H₈BrN₃ PM 238,08

15

A una disolución de bromuro de 3-bromobencilo (20,0 g, 80,0 mmol) en acetona (300 ml) se le añadió 1,2,4-triazol (10,8 g, 120 mmol), carbonato de potasio (11,0 g, 80,0 mmol) y yoduro de potasio (0,790 g, 4,72 mmol). Se calentó la suspensión de color blanco resultante hasta 55°C con agitación vigorosa durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción de color amarillo y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (100 ml x 2), NaOH_(ac.) 1 M (100 ml x 2) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un aceite transparente de color amarillo. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (acetato de etilo) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo (12,4 g, 65%),

20

25 R_f 0,4 (acetato de etilo), c.f. 0,95 (bromuro de 3-bromobencilo);

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,27 (2H, s, ArCH₂N), 7,15-7,42 (5H, m, ArH), 7,95 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,07 (1H, s, C₂H₂N₃);

30 ¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 52,7 (CH₂), 123,1, 126,5, 130,6, 130,9, 131,8, 136,9, 143,2 y 152,4;

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t*_r= 2,273 (100%);

EMBR (FAB⁺), *m/z* 240,0. (⁸¹BrM⁺ + H, 100%), 238,0 (⁷⁹BrM⁺ + H, 100);

35

Anal. calculado para C₉H₈BrN₃: C 45,40, H 3,39, N 17,65. Hallado: C 45,60, H 3,55, N 17,50%.

1-Bifenil-3-metil-1H-(1,2,4)-triazol (TJA01006, STX1361)

40 C₁₅H₁₃N₃ PM 235,28

Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas con TJA01009 (0,149 g 0,625 mmol), ácido fenilborónico (0,738 g, 0,0900 mmol), tolueno (9 ml), etanol (1 ml) y Na₂CO_{3(ac.)} 2 M (1 ml). Se desgasificó esta mezcla burbujeando N_{2(g)} a su través durante 1 h. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(Ph₃)₄ y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 115°C durante 20 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna (acetato de etilo) para dar un aceite amarillo que

45

crystalizó en reposo hasta un sólido ceroso de color amarillo (R_f 0,4). La recrystalización (ciclohexano) dio el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (0,0300 g, 20%), p.f. 81,3-81,5°C;

R_f 0,4 (acetato de etilo), c.f. 0,4 (1-bifenil-3-metil-1H-(1,2,4)-triazol) y 0,8 (ácido fenilborónico);

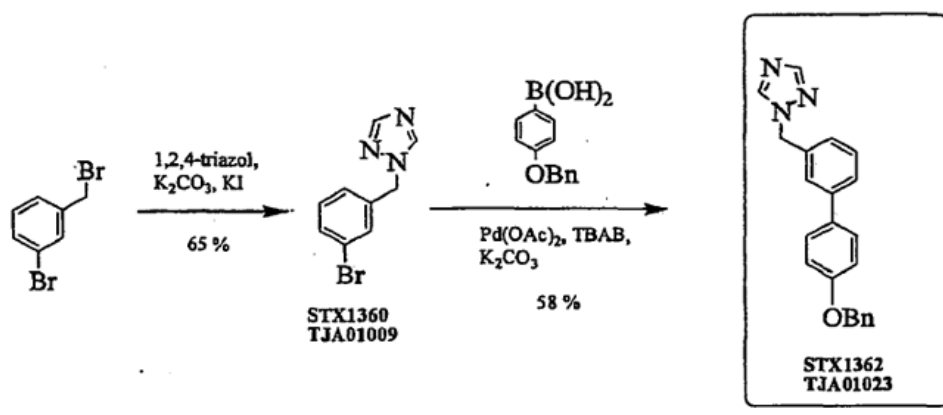
$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 5,40 (2H, s, ArCH_2N), 7,24-7,55 (9H, m, ArH), 7,98 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 8,09 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$);

$^{13}\text{C-RMN}$ (100,5 MHz, CDCl_3) δ 53,7 (CH_2), 126,8, 127,2, 127,5, 127,7, 128,9, 129,6, 135,1, 140,4, 142,2, 143,2 y 152,3;

HPLC (CH_3CN al 90% en H_2O) $t_r=2,216$ (100%);

CLEM (APCI), m/z 236,87 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 12%), 235,74 (M^+ , 100).

STX1362



1-(4'-Benciloxi-bifenil-3-metil)-1H-(1,2,4)-triazol (TJA01023, STX1362)

$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ PM 341,42

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009, (0,119 g 0,500 mmol), ácido 4-benciloxibencenoborónico (0,137 g, 0,600 mmol), carbonato de potasio (0,173 g, 1,25 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,166 g, 0,500 mmol) y H_2O destilada (3,5 ml). Se desgasificó esta mezcla burbujeando N_2 (g) a su través de él durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)_2 (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa a 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (50 ml x 3) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar unos sólidos de color amarillo. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 10) para dar el compuesto del título como sólido de color amarillo (0,099 g, 58%),

R_f 0,45 (acetato de etilo), c.f. 0,40 (1-bifenil-3-metil-1H-(1,2,4)-triazol) y 0,8 (ácido 3-clorofenilborónico);

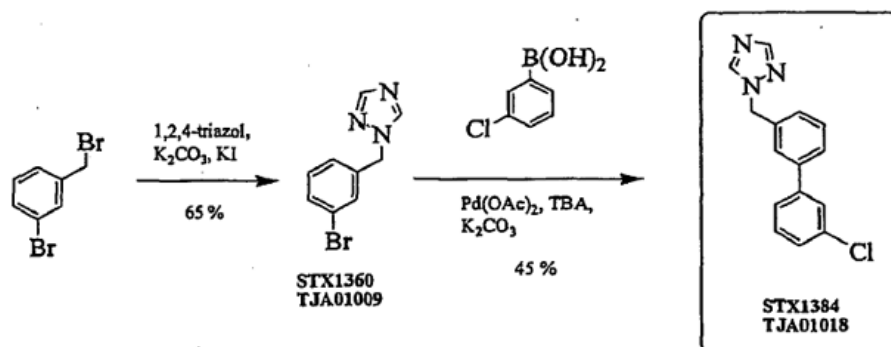
$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 5,09 (2H, s, ArCH_2O), 5,38 (2H, s, ArCH_2N), 7,01-7,04 (2H, d, $J=8$ Hz, AA'BB'), 7,16-7,19 (1H, m, ArH), 7,31-7,53 (10H, m, ArH), 7,97 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 8,07 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$);

$^{13}\text{C-RMN}$ (100,5 MHz, CDCl_3) δ 53,7 (CH_2), 70,1 (CH_2), 115,3 (C), 126,3, 126,4, 127,1, 127,5, 128,1, 128,3, 128,7, 129,5, 133,1, 135,1, 136,8, 141,8, 143,1, 152,3 y 158,7; HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r=2,400$ (99,69%);

CLEM (APCI), m/z 341,86 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100%), 272,77 ($(\text{M}^+ + \text{H}) - \text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 40);

EMAR (FAB^+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (M) $^+$ 341,1528, hallado 341,1526.

STX1384



1-(3'-Cloro-bifenil-3-il-metil-)1H-(1,2,4-triazol TJA01018, STX1384)

5 C₁₅H₁₂ClN₃ PM 269,74

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009 (0,238 g 1,00 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (0,253 g, 2,00 mmol), carbonato de potasio (0,346 g, 2,50 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,332 g, 1,00 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N_{2(g)} durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 1) para dar el compuesto del título como un aceite transparente que cristalizó en reposo hasta un sólido ceroso de color blanco (0,219 g, 81%). La recristalización (ciclohexano) produjo un sólido cristalino de color blanco (0,121 g, 45%), p.f. 71,8-72,4°C;

R_f: 0,45 (acetato de etilo), c.f. 0,40 (1-bifenil-3-metil-1H-(1,2,4)-triazol) y 0,8 (ácido 3-clorofenilborónico)

20 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,39 (2H, s, ArCH₂N), 7,24-7,51 (8H, m, ArH), 7,97 (1H s, C₂H₂N₃) y 8,09 (1H, s, C₂H₂N₃);

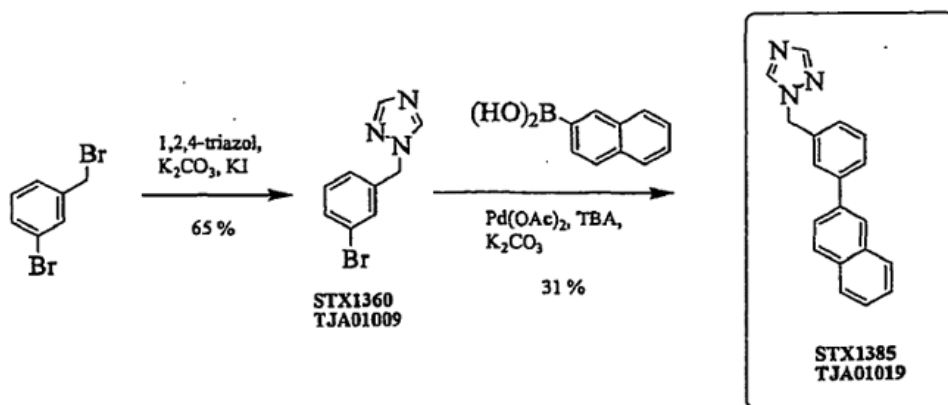
¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 53,5 (CH₂), 125,4, 126,8, 127,3, 127,4, 127,5, 127,7, 129,7, 130,1, 134,8, 135,4, 140,8, 142,2, 143,1 y 152,3;

25 HPLC (CH₃CN al 60% en H₂O) t_r=2,521 (99,04%);

CLEM (APCI), m/z 271,58 (³⁷CIM⁺ + H, 35%), 269,2 (³⁵CIM⁺ + H, 100), 202,49 ((³⁷CIM⁺ + H) -C₂H₂N₃, 22%), 200,49 ((³⁵CIM⁺ + H) -C₂H₂N₃, 60);

30 EMAR (FAB⁺) calculado para C₁₅H₁₂N₃Cl (M)⁺ 269,0720, hallado 269,0725.

STX1385



1-(3-Naftalen-bifenil-2-il-bencil)-1H-(1,2,4)-triazol (TJA01019, STX1385)

5 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3$ PM 285,35

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009 (0,238 g 1,00 mmol), ácido 2-naftalenoborónico (0,344 g, 2,00 mmol), carbonato de potasio (0,346 g, 2,50 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,332 g, 1,00 mmol), H_2O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N_2 (g) durante 1 h a 70°C . Se añadió una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 2) para dar el compuesto del título como un aceite transparente de color amarillo que cristalizó en reposo hasta un sólido ceroso de color crema (0,165 g, 58%). La recristalización (ciclohexano) produjo un sólido cristalino de color blanco (0,087 g, 31%),

p.f. $73,1-75,2^\circ\text{C}$;

20 *R_f*: 0,42 (acetato de etilo), c.f. 0,40 (1-bifenil-3-metil-1H-(1,2,4)-triazol) y 0,75 (ácido 2-naftalenoborónico).

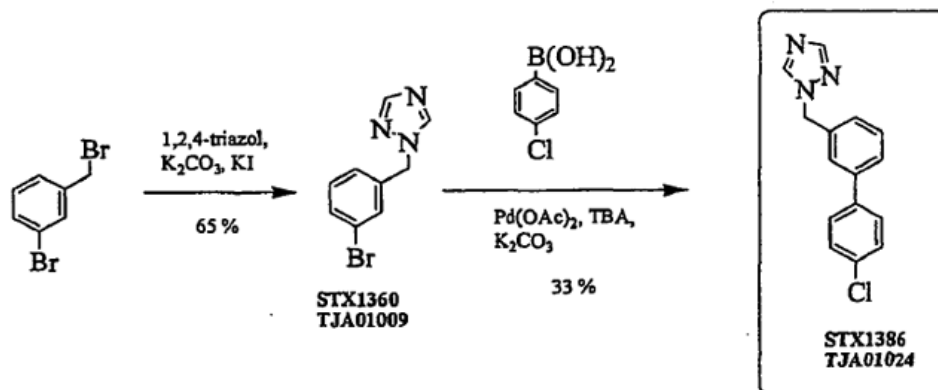
^1H -RMN (2,70 MHz, CDCl_3) δ 5,43 (2H, s, ArCH_2N), 7,26 (1H, s, ArH), 7,45-7,70 (5H, m, ArH), 7,83-7,91 (3H, m, ArH), 7,99 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 8,11 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$);

25 ^{13}C -RMN (100,5 MHz, CDCl_3) δ 53,7 (CH_2), 125,4, 126,0, 126,2, 126,5, 126,9, 127,1, 127,7, 127,8, 128,2, 128,6, 129,7, 132,8, 133,6, 135,2, 137,7, 142,2, 143,2 y 152,3; HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r=2,466$ (99,15%);

CLEM (APCI), *m/z* 286,19 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100%), 217,10 ($(\text{M}^+\text{+H})\text{-C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 90);

30 EMAR (FAB⁺) calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3$ (M)⁺ 285,1266, hallado 285,1253.

STX1386



1-(4'-Cloro-bifenil-3-il-metil)-1H-(1,2,4)-triazol (TJA01024, STX1386)

5 C₁₅H₁₂ClN₃ PM 269,74

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009 (0,238 g 1,00 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (0,253 g, 2,00 mmol), carbonato de potasio (0,346 g, 2,50 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,332 g, 1,00 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N_{2(g)} durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 2) para dar el compuesto del título como un aceite transparente de color amarillo que cristalizó en reposo hasta un sólido de color amarillo ceroso (0,123 g, 46%). La recristalización (ciclohexano) produjo un sólido cristalino de color blanco (0,087 g, 33%),

p.f. 56,9-59,2°C;

20 R_f 0,45 (acetato de etilo), c.f. 0,40 (1-bifenil-3-metil-1H-(1,2,4)-triazol) y 0,80 (ácido 2-naftalenoborónico).

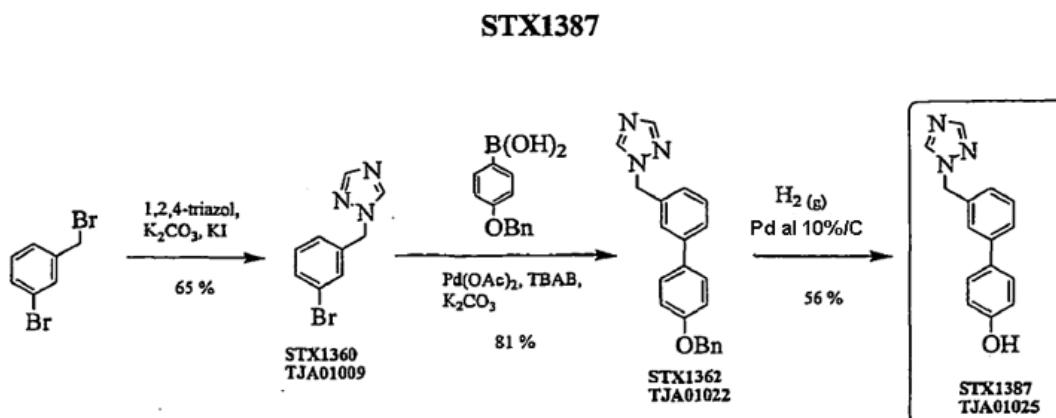
¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,39 (2H, s, ArCH₂N), 7,37-7,50 (8H, m, ArH), 7,97 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,09 (1H, s, C₂H₂N₃);

25 ¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 53,6 (CH₂), 126,6, 127,1, 127,3, 128,4, 129,1, 129,7, 135,3, 138,8, 141,0, 143,2 y 152,3 (una señal solapante);

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r=2,401 (98,36%);

30 CLEM (APCI), m/z 272,02 (³⁷CIM⁺ + H, 35%), 270,0 (³⁵CIM⁺ + H, 100), 202,91 ((³⁷CIM⁺ + H)-C₂H₂N₃, 21%), 200,491 ((³⁵CIM⁺ + H)-C₂H₂N₃, 68);

EMAR (FAB⁺) calculado para C₁₅H₁₂N₃Cl (M)⁺ 269,0720, hallado 269,0733.



3'-(1,2,4)Triazol-1-il-metil-bifenil-4-ol (TJA01025, STX1387)

5 $C_{15}H_{13}N_3O$ PM 251,29

Se disolvió TJA01022 (0,198 g, 580 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) en un matraz de f.r. al que se le añadió Pd al 10%/C (0,015 g) para formar una suspensión de color negro con agitación vigorosa. Se evacuó el matraz y se rellenoó con $H_2(g)$ por medio de un globo (x3) y entonces se dejó agitar durante 24 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite que posteriormente se lavó con THF (30 ml x 2). Se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color marrón. La cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 2) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,128 g, 88%). La recrystalización en acetato de etilo/hexano (7:3) dio un sólido cristalino de color blanco (0,0810 g, 56%),

15 p.f. 164,4-166,2°C;

R_f 0,44 (acetato de etilo), c.f. 0,50 (TJA01022).

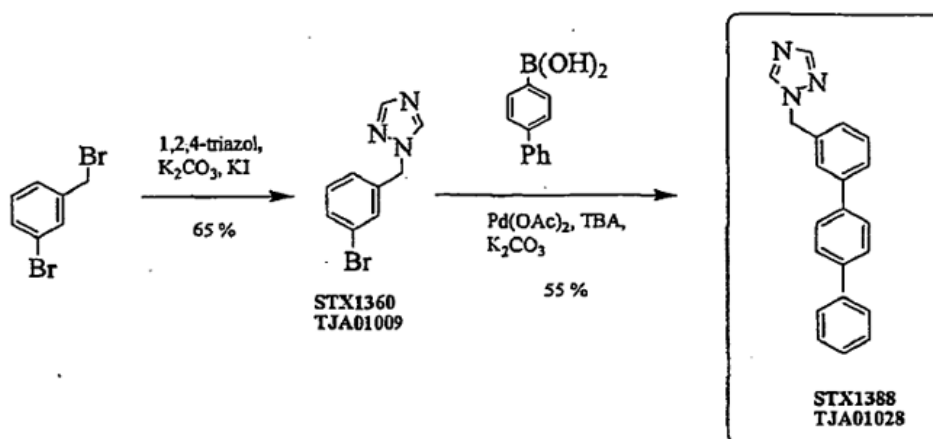
20 1H -RMN (270 MHz, DMSO- d_6) δ 5,45 (2H, s, ArCH₂N), 6,82-6,85 (2H, d, $J=8$ Hz, AA'BB'), 7,14-7,16 (2H, d, $J=7,5$ Hz, ArH), 7,35-7,51 (5H, m, ArH), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,69 (1H, s, C₂H₂N₃) y 9,57 (1H, s, ArOH);

^{13}C -RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ 52,6 (CH₂), 116,2, 126,0, 126,0, 126,3, 128,2, 129,6, 130,9, 137,3, 141,0, 144,8, 152,2, 157,8;

25 HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) $t_r=$ 1,820 (100%);

CLEM (APCI), m/z 251,74 (M^+ , 72%), 182,71 ($M^+-C_2H_2N_3$, 100).

STX1388



30

1-(1,1',4',1'')Terfenil-3-il-metil-1H-(1,2,4)triazol (TJA01028, STX 1388)

C₂₁H₁₇N₃ PM 311,39

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009 (0,238 g 1,00 mmol), ácido 4'-bifenilborónico (0,297 g, 1,50 mmol), carbonato de potasio (0,346 g, 2,50 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,332 g, 1,00 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N₂ (g) durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 2) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,170 g, 55%),

p.f. 144,6-147,3°C;

15 *R_f*: 0,45 (acetato de etilo), c.f. 0,40 (1-(3-bromobencil)-1H-(1,2,4)-triazol) y 0,80 (ácido 4'-bifenilborónico).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,41 (2H, s, ArCH₂N), 7,24-7,67 (13H, m, ArH), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,10 (1H, s, C₂H₂N₃);

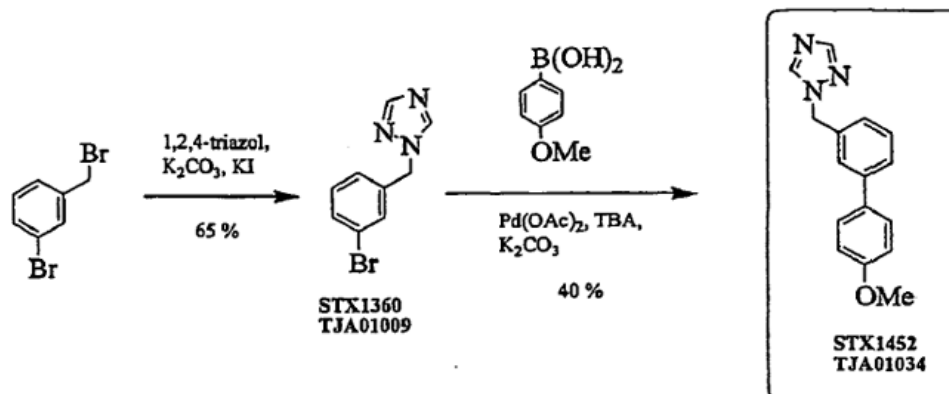
20 ¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 53,7 (CH₂), 126,7, 126,9, 127,1, 127,4, 127,5, 127,5, 127,6, 128,9, 129,6, 135,2, 139,2, 140,5, 140,6, 141,7, 143,2 y 152,3;

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r=2,746 (99,28%);

25 CLEM (APCI), *m/z* 311,57 (M⁺, 100%), 242,42 (M⁺-C₂H₂N₃, 50).

EMAR (FAB⁺) calculado para C₂₁H₁₇N₃ (M)⁺ 311,1422, hallado 311,1477.

STX1452



30 1-(4'-Metoxi-bifenil-3-il-metil)-1H-(1,2,4)triazol. (TJA01034, STX1452)

C₁₆H₁₅N₃O PM 265,32

35 Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009 (0,238 g 1,00 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (0,253 g, 2,00 mmol), carbonato de potasio (0,346 g, 2,50 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,332 g, 1,00 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N₂ (g) durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 2) para dar el compuesto del título como un aceite transparente de color amarillo que cristalizó en reposo hasta un sólido de color amarillo ceroso (0,129 g, 49%). La recristalización (ciclohexano) produjo un sólido cristalino de color blanco (0,105 g, 39%),

45 p.f. 101,5-102,0°C;

R_f 0,5 (acetato de etilo), c.f. 0,40 (1-(3-bromobencil)-1H-(1,2,4)-triazol) y 0,80 (ácido 4'-bifenilborónico).

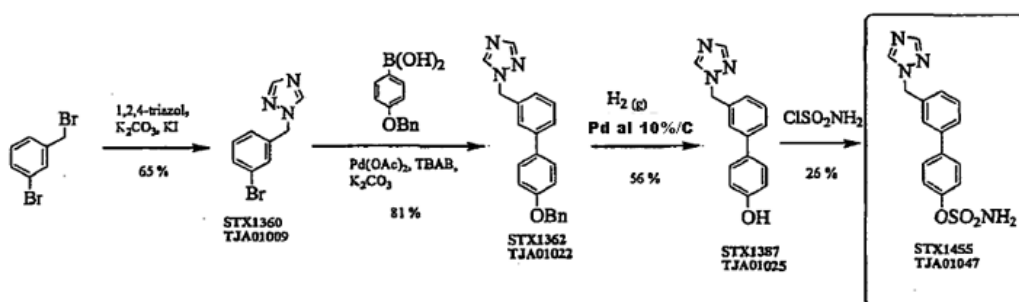
¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 3,83 (3H, s, ArOCH₃), 5,38 (2H, s, ArCH₂N), 6,94-6,97 (2H, d, J=8,5 Hz, AA'BB'), 7,19 (1H, d, J=7,5 Hz, ArH), 7,40-7,50 (5H, m, ArH), 7,97 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,07 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 53,7 (CH₃), 55,4 (CH₂), 114,3, 126,2, 126,4, 127,1, 128,2, 129,5, 132,8, 135,0, 141,8, 143,1, 152,2 y 159,5;

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r=2,157 (99,21%);

CLEM (APCI), m/z 266,08 (M⁺+H, 100%).

STX1455



15 Éster 3'-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-bifenil-4-ílico del ácido sulfámico (TJA01047, STX1455)

C₁₅H₁₄N₄O₃S PM 330,37

20 Se transfirió cloruro de sulfamoilo en tolueno (0,35 M, 2,86 ml) a un matraz de f.r. de 10 ml y se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Al enfriar, se formó un sólido de color blanco al que se le añadió N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) para formar una disolución incolora. Se añadió TJA01025 (0,050 g, 0,199 mmol) y se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente bajo N₂(g) durante 20 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en H₂O destilada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se combinaron las fase orgánicas y se lavaron con H₂O destilada (25 ml x 4) y salmuera (25 ml). Se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color blanquecino. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido ceroso de color blanquecino (0,017 g, 26%);

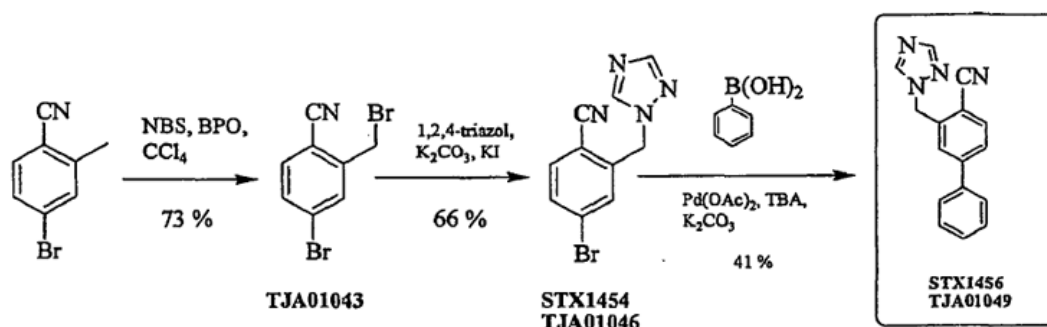
R_f 0,42 (diclorometano/acetona 80:20), c.f. 0,38 3'-(1,2,4)triazol-1-il-metilbifenil-4-ol.

30 ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,51 (2H, s, ArCH₂N), 7,28-7,30 (1H, d, J=6,5 Hz, ArH), 7,38-7,40 (2H, d, J=9 Hz, AA'BB'), 7,46-7,50 (1H, t, J=7,5 Hz, ArH), 7,60-7,64 (2H, m, ArH), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,69 (1H, s, C₂H₂N₃) y 9,57 (1H, s, ArOH); HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r= 1,772 min. (99,13%);

CLEM (APCI), m/z 330,59 (M⁺, 72%), 261,50 (M⁺-C₂H₂N₃, 100), 182,40 ((M⁺-C₂H₂N₃)-SO₂NH₂, 48);

35 EMAR (FAB⁺) calculado para C₁₅H₁₄N₄O₃S (M)⁺ 330,0787 hallado 330,0782.

STX1456



4-Bromo-2-bromometilbenzonitrilo (TJA01043)

5 $\text{C}_8\text{H}_5\text{Br}_2\text{N}$ PM 274,94

Se cargaron 4-bromo-2-metilbenzonitrilo (5,00 g, 25,5 mmol), N-bromosuccinimida (4,99 g, 28,1 mmol), peróxido de bencilo (0,198 g, 0,816 mmol) y tetracloruro de carbono (100 ml) en un matraz de f.r. y se puso a reflujo (79°C) durante 6 h. Una vez enfriado, se separó por filtración la succinimida y se eliminó el tetracloruro de carbono por medio de un evaporador rotatorio enfriado con nieve carbónica-acetona. Se disolvieron los residuos en diclorometano (100 ml) y se lavaron con H_2O destilada (50 ml x 3) y salmuera (50 ml x 2). Se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color amarillo. La cromatografía en columna (hexano/diclorometano 60:40) eluyó el compuesto del título como un sólido de color amarillo. La recrystalización (ciclohexano) dio un sólido cristalino de color blanco (5,07 g, 73%),

15 p.f. 61,7-77,2°C;

R_f 0,30 (hexano/diclorometano 60:40), c.f. 0,36 (bromuro de dibromobencilo), 0,36 (4-bromo-2-metilbenzonitrilo);

20 HPLC (CH_3CN al 60% en H_2O) R_f 3,130 (50,62%), 2,701 (42,38%, bromuro de dibromobencilo);

EM (EI), m/z 274,0 ($\text{M}^- - \text{H}$, 34%).

4-Bromo-2-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-benzonitrilo (TJA01046, STX1454)

25 $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_4$ PM 263,10

Se cargaron TJA01043 (5,00 g, 18,2 mmol), 1,2,4-triazol (1,89 g, 27,3 mmol), carbonato de potasio (2,52 g, 18,2 mmol), yoduro de potasio (0,178 g, 1,07 mmol) y acetona (150 ml) en un matraz de f.r. Con agitación vigorosa, se puso esta mezcla a reflujo (60°C) durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se eliminó la acetona a vacío. Se llevaron los residuos a acetato de etilo (50 ml) y se lavaron con agua destilada (50 ml x 2), NaOH 1 M (50 ml x 1) y salmuera (50 ml x 2). Se secaron sobre Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color naranja/amarillo. La cromatografía ultrarrápida (columna de 50 g, método 8) eluyó bromuro de dibromobencilo y el compuesto del título como un sólido de color amarillo. La recrystalización (acetato de etilo/hexano 1:6) dio un sólido cristalino de color amarillo (1,58 g, 66%), p.f. 106,8-107,6°C;

35 R_f 0,55 (acetato de etilo).

40 ^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 5,51 (2H, s, ArCH_2N), 7,50 (1H, s, ArH), 7,53-7,56 (1H, d, $J=8,8$ Hz, ArH), 7,59-7,62 (1H, dd, $J=1,7$ y 8,5 Hz, ArH), 7,99 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 8,27 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$);

^{13}C -RMN (100,5 MHz, CDCl_3) δ 50,7 (CH_2), 110,6, 116,3, 128,8, 132,8, 132,9, 134,2, 139,8, 143,9 y 153,0;

HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r=1,947$ min. (100%);

45 EM (EI), m/z 264,71 ($^{81}\text{BrM}^+ + \text{H}$, 100%), 262,71. ($^{79}\text{BrM}^+ + \text{H}$, 99), 195,56 ($^{81}\text{BrM}^+ + \text{H}$) - $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 81), 193,56 ($^{79}\text{BrM}^+ + \text{H}$) - $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 80);

Anal. calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_4$: C 45,65, H 2,68, N 21,30. Hallado: C 45,60, H 2,70, N 20,9%.

50

3-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-bifenil-4-carbonitrilo (TJA01049, STX1456)

C₁₆H₁₂N₄ PM 260,30

5 Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01046 (0,100 g 0,380 mmol), ácido fenilborónico (0,070 g, 0,570 mmol), carbonato de potasio (0,131 g, 0,950 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,126 g, 0,380 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N₂ (g) durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 3) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0,076 g, 49%). La recrystalización (ciclohexano) produjo un sólido cristalino de color blanco (0,105 g, 39%),

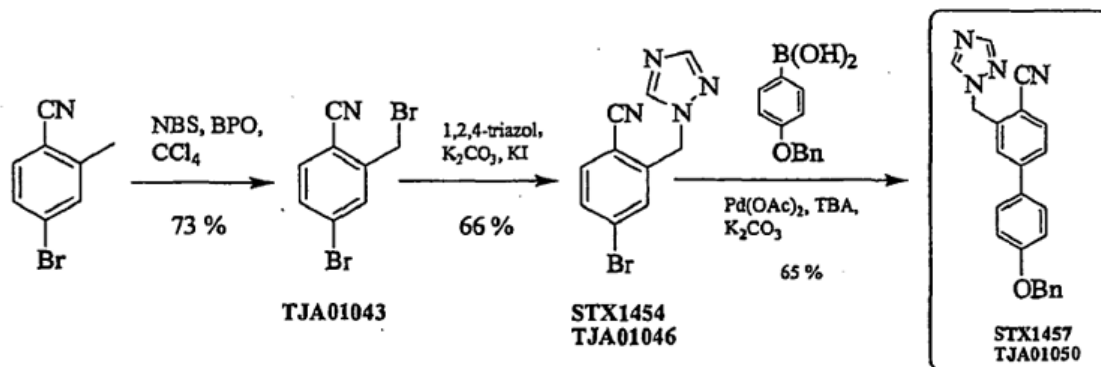
15 p.f. 107,8-108,1°C; *R_f* 0,52 (acetato de etilo).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,59 (2H, s, ArCH₂N), 7,42-7,56 (6H, m, ArH), 7,63-7,67 (1H, dd, *J* = 1,8 y 8,1 Hz, ArH), 7,74-7,77 (1H, d, *J* = 8,2 Hz, ArH), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,30 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 51,4 (CH₂), 110,3, 117,1, 127,3, 127,8, 128,2, 129,1, 129,2, 133,6, 138,4, 138,6, 143,9, 146,7 y 152,8;

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r* = 2,034 (100%);

25 CLEM (APCI), *m/z* 261,18 (M⁺+H, 100%), 191,99 ((M⁺+H)-C₂H₂N₃, 15).

STX1457

30 4'-Benciloxi-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-4-carbonitrilo (TJA01050, STX1457)

C₂₃H₁₈N₄O PM 366,43

35 Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01046 (0,300 g 1,14 mmol), ácido 4-benciloxibencenoborónico (0,390 g, 1,71 mmol), carbonato de potasio (0,390 g, 2,85 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,379 g, 1,14 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N₂ (g) durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 3) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,315 g, 75%). La precipitación (EtOAc/hexano) produjo un sólido de color blanco (0,270 g, 65%),

45 p.f. 127,7-128,1°C;

R_f 0,52 (acetato de etilo).

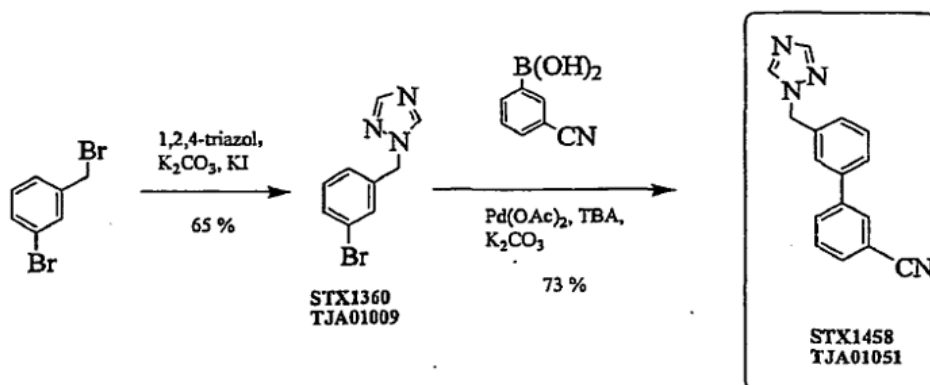
¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,10 2H, s, ArOCH₂), 5,58 (2H, s, ArCH₂N), 7,02-7,05 (2H, d, *J*=11,5 Hz, AA'BB'), 7,32-7,51 (8H, m, ArH), 7,58-7,61 (1H, d, *J*= 8,0 Hz, ArH), 7,70-7,73 (1H, d, *J*= 8,0 Hz, ArH), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,28 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 51,4 (CH₂), 70,1 (CH₂), 109,5, 115,6, 117,3, 127,2, 127,5, 127,6, 128,2, 128,5, 128,7, 131,0, 133,6, 136,5, 138,5, 143,8, 146,1, 152,7 y 159,7;

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) *t*_r=2,276 (99,82%);

CLEM (APCI), *m/z* 367,29 (M⁺+H, 100%).

STX1458



15 3'-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-bifenil-3-carbonitrilo (TJA01051, STX1458)

C₁₆H₁₂N₄ PM 260,30

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009 (0,238 g 1,00 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (0,220 g, 1,50 mmol), carbonato de potasio (0,346 g, 2,50 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,332 g, 1,00 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N₂ (g) durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 3) para dar el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (0,190 g, 73%),

*R*_f 0,30 (acetato de etilo);

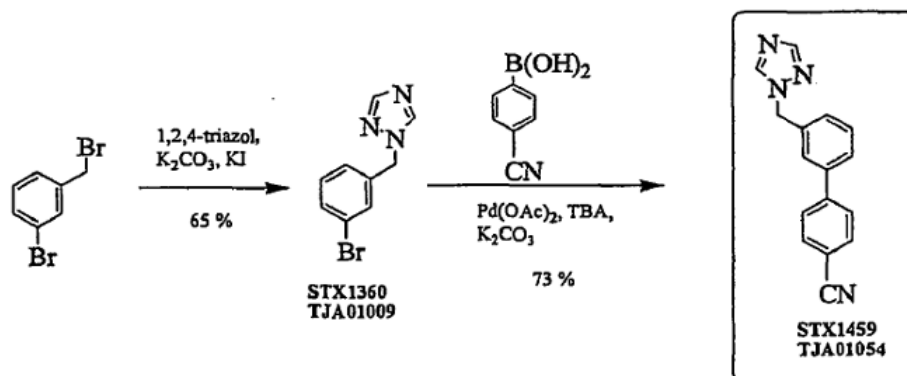
¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,36 (2H, s, ArCH₂N), 7,22-7,26 (1H, dt, *J*=1,5 y 9,0 Hz, ArH), 7,38-7,51 (4H, m, ArH), 7,56-7,60 (1H, dt, *J*=1,5 y 7,5 Hz, ArH), 7,67-7,71 (1H, dt, *J*=1,5 y 7,7 Hz, ArH), 7,75-7,76 (1H, m, ArH), 7,93 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,07 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 53,4 (CH₂), 113,1, 118,7, 126,7, 127,5, 127,9, 129,8, 130,0, 130,8, 131,2, 131,6, 135,7, 139,9, 141,6, 143,2 y 152,4;

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) *t*_r=2,013 (100%);

CLEM (APCI), *m/z* 261,18 (M⁺+H, 82%), 191,99 ((M⁺ + H) -C₂H₂N₃, 100).

STX1459



3'-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-bifenil-4-carbonitrilo (TJA01054, STX1459)

5 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_4$ PM 260,30

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009 (0,238 g 1,00 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (0,220 g, 1,50 mmol), carbonato de potasio (0,346 g, 2,50 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,332 g, 1,00 mmol), H_2O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N_2 (g) durante 1 h a 70°C . Se añadió una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro que cristalizó en reposo para dar un sólido cristalino de color blanco (0,190 g, 73%),

p.f. $117,4\text{-}117,9^\circ\text{C}$;

R_f 0,38 (acetato de etilo).

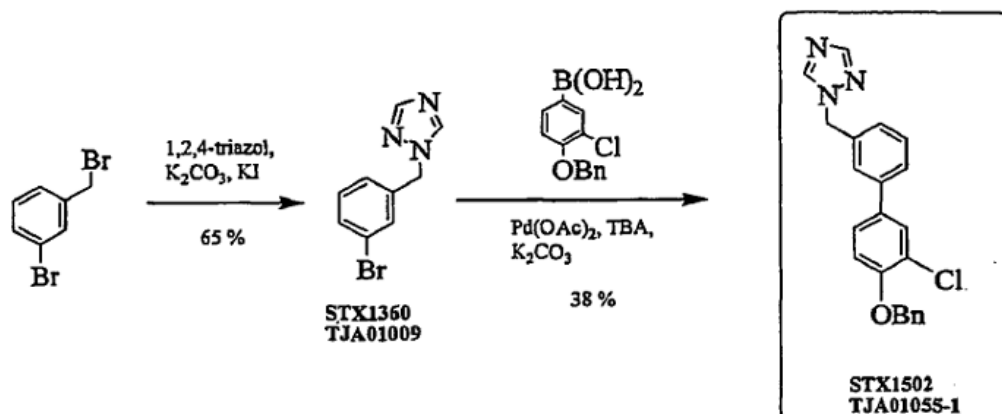
20 ^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 5,38 (2H, s, ArCH_2N), 7,28-7,31 (1H, m, ArH), 7,44-7,57 (3H, m, ArH), 7,62-7,74 (4H, dd, $J=2,0$ y $8,5$ Hz, AA'BB'), 7,97 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 8,07 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$);

25 ^{13}C -RMN (100,5 MHz, CDCl_3) δ 53,4 (CH_2), 111,4, 118,8, 126,8, 127,6, 127,8, 128,1, 129,9, 132,7, 135,8, 140,2, 143,2, 144,8 y 152,4;

HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r=1,990$ (98,29%);

30 CLEM (APCI), m/z 261,18 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100%), 191,99 ($(\text{M}^+ + \text{H}) - \text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 88).

STX1502



1-(4'-Benciloxi-3'-cloro-bifenil-3-ilmetil)-1H-(1,2,4)triazol (TJA01055-1, STX1502)

5 $C_{22}H_{18}ClN_3O$ PM 375,11

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009 (0,250 g 1,05 mmol), ácido 4-benciloxi-3-clorofenilborónico (0,413 g, 1,58 mmol), carbonato de potasio (0,363 g, 2,63 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,349 g, 1,05 mmol), H_2O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N_2 (g) durante 1 h a $70^\circ C$. Se añadió una cantidad catalítica de $Pd(OAc)_2$ (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta $70^\circ C$ durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con $NaOH_{(ac.)}$ 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (0,150 g, 38%),

p.f. $91,2-91,8^\circ C$;

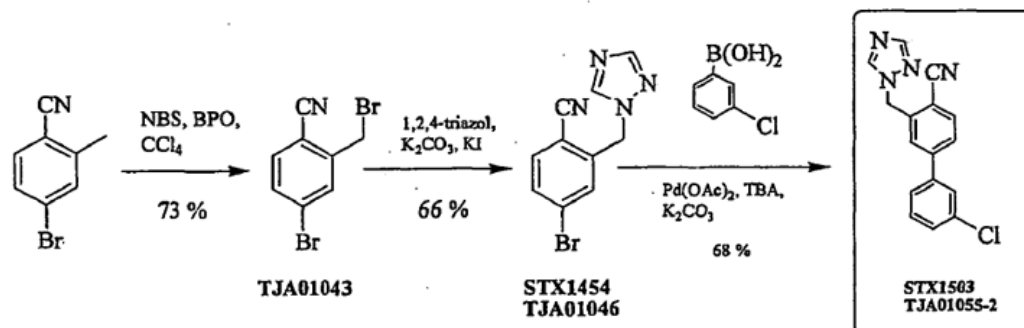
R_f 0,40 (acetato de etilo);

20 1H -RMN (270 MHz, $CDCl_3$) δ 5,19 (2H, s, $ArOCH_2$), 5,38 (2H, s, $ArCH_2N$), 6,98-7,01 (1H, d, $J=8,6$ Hz, ArH), 7,18-7,50 (9H, m, ArH), 7,57-7,58 (1H, d, $J=2,2$ Hz, ArH), 7,97 (1H, s, $C_2H_2N_3$) y 8,08 (1H, s, $C_2H_2N_3$);

25 ^{13}C -RMN (100,5 MHz, $CDCl_3$) δ 53,6 (CH_2), 70,9 (CH_2), 114,2, 123,7, 126,3, 126,4, 126,8, 127,1, 128,1, 128,7, 129,0, 129,7, 134,1, 135,3, 136,4, 140,5, 143,2, 152,3 y 153,9 (una señal solapante);

HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r=2,573$ (99,33%);

30 CLEM (APCI), m/z 378,19 $C^{37}CIM^+ + H$, 30%), 379,24 ($^{35}CIM^+ + H$, 100).

STX1503

3'-Cloro-3-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-bifenil-4-carbonitrilo (TJA01055-2, STX1503)

5 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4$ PM 294,07

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01046 (0,100 g, 0,380 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (0,089 g, 0,570 mmol), carbonato de potasio (0,131 g, 0,950 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,126 g, 0,380 mmol), H_2O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N_2 (g) durante 1 h a 70°C . Se añadió una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo ceroso (0,076 g, 68%),

p.f. $107,8-108,2^\circ\text{C}$;

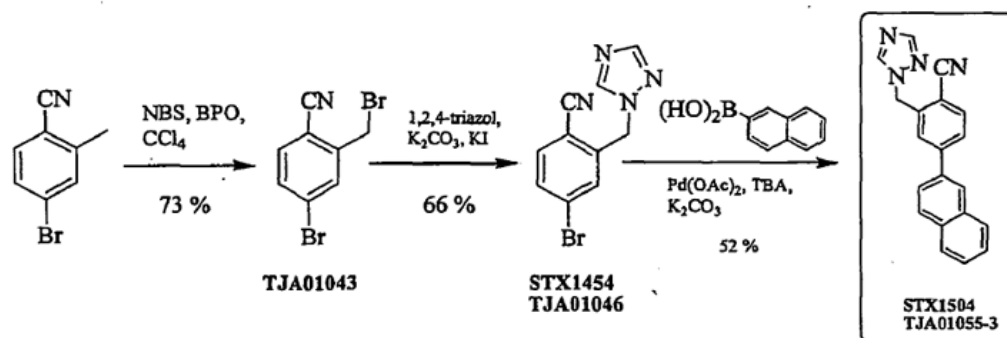
R_f : 0,46 (acetato de etilo);

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 5,59 (2H, s, ArCH_2N), 7,38 (3H, d, $J=1,5$ Hz, ArH), 7,49-7,64 (3H, m, ArH), 7,75-7,77 (1H, d, $J=7,9$ Hz, ArH), 7,98 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 8,31 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$);

$^{13}\text{C-RMN}$ (100,5 MHz, CDCl_3) δ 51,3 (CH_2), 111,0, 116,9, 125,5, 127,4, 127,9, 128,3, 129,1, 130,5, 133,7, 135,2, 138,8, 140,2, 143,9, 145,2 y 152,8;

HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r=2,136$ (95,08%);

CLEM (APCI), m/z 297,26 ($^{37}\text{CIMF}+\text{H}$, 30%), 295,25 ($^{35}\text{CIM}^++\text{H}$, 100).

STX1504

4-Naftaleno-2-il-2-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-benzonitrilo (TJA01055-3, STX1504)

C₂₀H₁₄N₄ PM 310,35

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01046 (0,100 g, 0,380 mmol), ácido 2-naftalenoborónico (0,098 g, 0,570 mmol), carbonato de potasio (0,131 g, 0,950 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,126 g, 0,380 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N_{2(g)} durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,061 g, 52%),

p.f. 119,1-120,8°C;

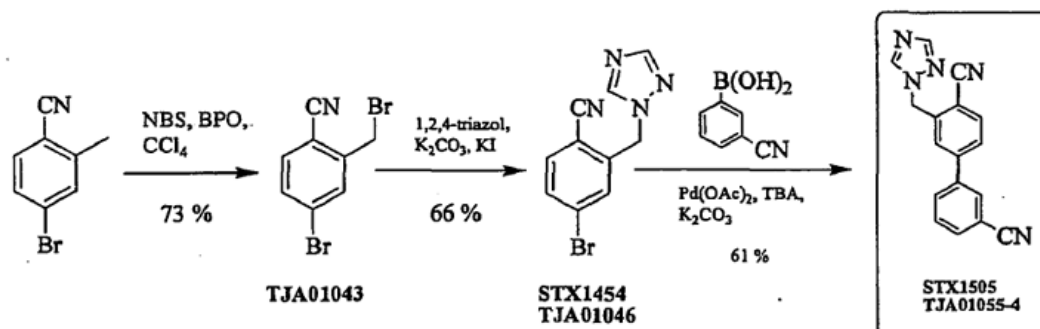
15 *R*_f: 0,47 (acetato de etilo);

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,61 (2H, s, ArCH₂N), 7,49-7,98 (10H, m, ArH), 7,99 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,32 (1H, s, C₂H₂N₃);

20 ¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 51,4 (CH₂), 110,3, 117,2, 124,7, 126,8, 126,9, 127,1, 127,8, 128,4, 128,5, 129,1, 133,3, 133,4, 133,7, 135,7, 138,6, 143,9, 146,6, y 152,8; HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r=2,224 (99,00%);

CLEM (APCI), *m/z* 311,24 (M⁺+H, 100%).

STX1505



25

3'-(1,2,4)Triazol-1-ilmetil-bifenil-3,4'-dicarbonitrilo (TJA01055-4, STX1505)

C₁₇H₁₁N₅ PM 285,10

30

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01046 (0,100 g, 0,380 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (0,084 g, 0,570 mmol), carbonato de potasio (0,131 g, 0,950 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,126 g, 0,380 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N_{2(g)} durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,066 g, 61%),

35

p.f. 160,4-160,8°C;

*R*_f: 0,35 (acetato de etilo);

45 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,60 (2H, s, ArCH₂N), 7,36-7,81 (7H, m, ArH), 7,97 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,32 (1H, s, C₂H₂N₃);

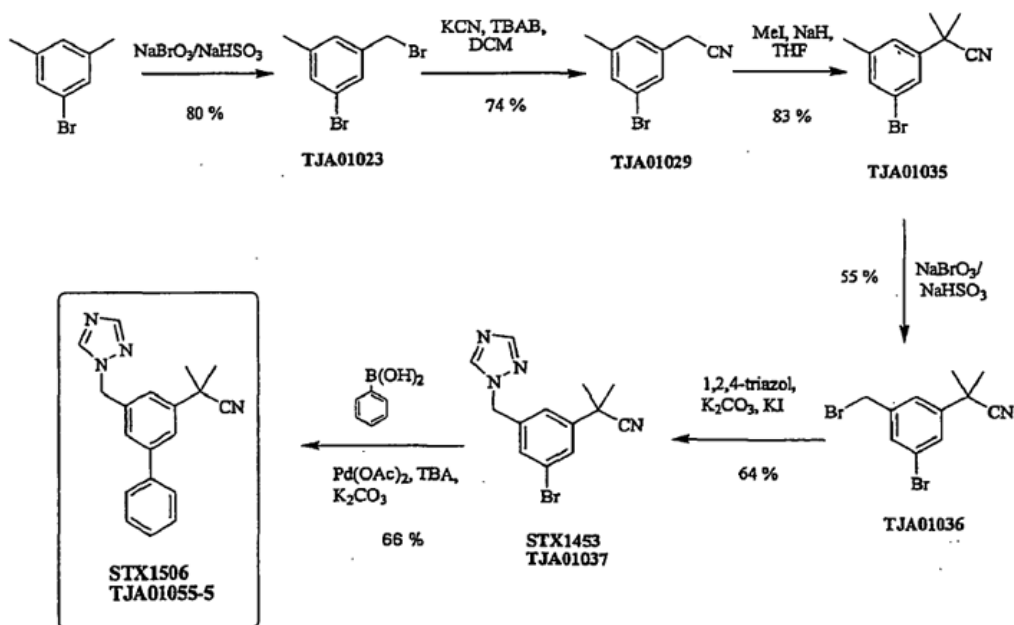
¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 51,2 (CH₂), 111,6, 113,6, 116,7, 118,2, 127,9, 128,4, 130,2, 130,8, 131,6, 132,4, 133,9, 139,1, 139,8, 143,9, 144,2 y 152,9;

50

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r= 1,907 (100%);

CLEM (APCI), m/z 286,30 (M⁺+H, 100%).

STX1506



2-Metil-2-(5-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-bifenil-3-il)-propionitrilo (TJA01055-5, STX1506)

C₁₉H₁₈N₄ PM 302,15

10 Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01037 (0,100 g, 0,328 mmol), ácido fenilborónico (0,060 g, 0,492 mmol), carbonato de potasio (0,113 g, 0,820 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,109 g, 0,328 mmol), H₂O destilada (3,5 ml) y etanol (1,5 ml). Se desgasificó esta mezcla con N_{2(g)} durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo (0,065 g, 66%),

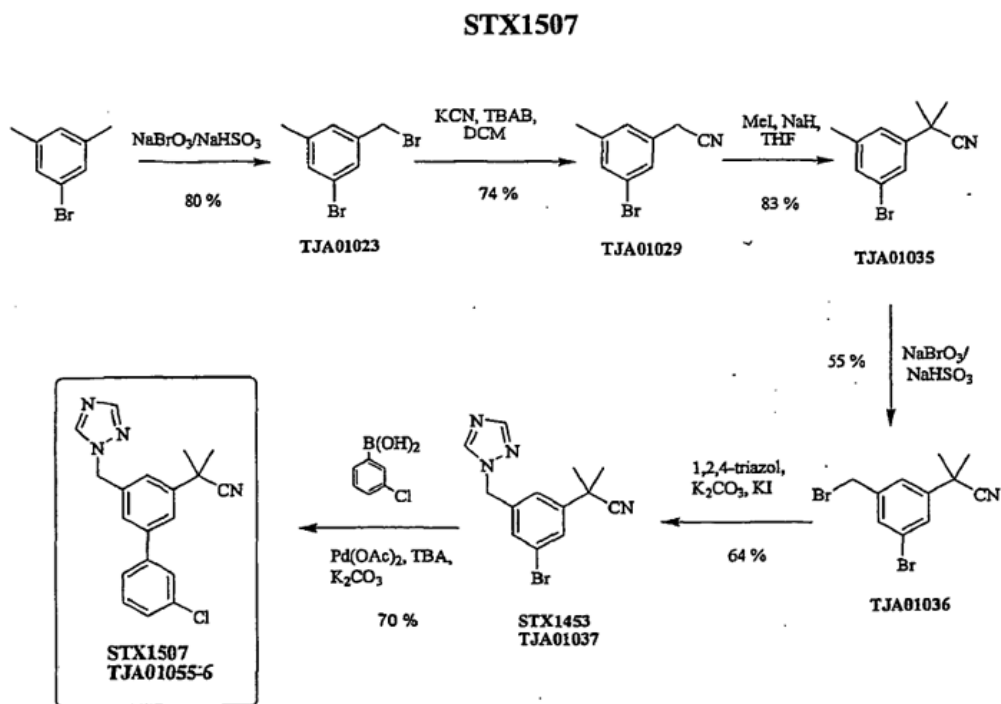
20 *R_f* 0,27 (acetato de etilo).

25 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,67 (6H, s, ArC(CH₃)₂CN), 5,35 (2H, s, ArCH₂N), 7,23-7,47 (7H, m, ArH), 7,56-7,57 (1H, t, *J*= 1,8 Hz, ArH), 7,92 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,08 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 29,2 (CH₃), 37,3 (C), 53,4 (CH₂), 123,4, 124,2, 124,4, 126,6, 127,3, 128,1, 129,0, 136,1, 139,8, 143,0, 143,2, 143,3 y 152,5;

30 HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r=2,062 (97,56%);

CLEM (APCI), m/z 303,31 (M⁺+H, 100%), 234,17 ((M⁺+H)-C₂H₂N₃, 30%).



2-(3'-Cloro-5-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-bifenil-3il)-2-metil-propionitrilo (TJA01055-6, STX1507)

5 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_4$ PM 336,11

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01037 (0,100 g, 0,328 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (0,077 g, 0,492 mmol), carbonato de potasio (0,113 g, 0,820 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,109 g, 0,328 mmol), H_2O destilada (3,5 ml) y etanol (1,5 ml). Se desgasificó esta mezcla con $\text{N}_2(\text{g})$ durante 1 h a 70°C . Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)_2 (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (0,077 g, 70%),

Rf: 0,31 (acetato de etilo).

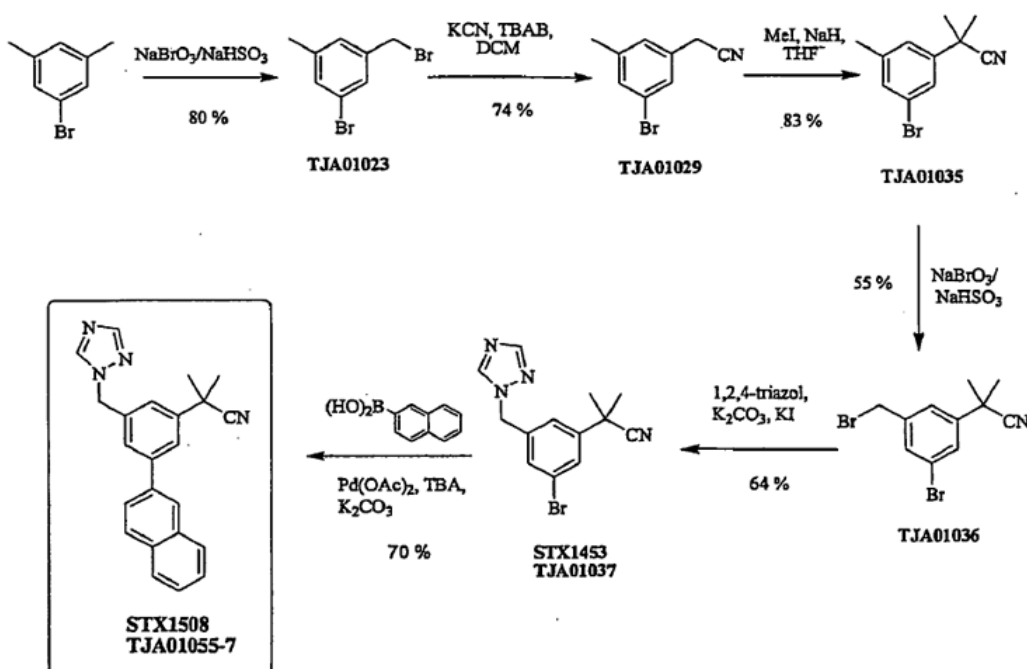
$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,73 (6H, s, $\text{ArC}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$), 5,40 (2H, s, ArCH_2N), 7,29-7,38 (5H, m, ArH), 7,46-7,48 (1H, dd, $J=1,4$ y $1,5$ Hz, ArH), 7,57-7,58 (1H, t, $J=1,7$ Hz, ArH), 7,98 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 8,14 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$);

$^{13}\text{C-RMN}$ (100,5 MHz, CDCl_3) δ 29,2 (CH_3), 37,3 (C), 53,3 (CH_2), 124,0, 124,4, 125,5, 126,3, 127,4, 128,2, 130,3, 134,9, 136,4, 141,7, 141,8, 143,2, 143,3 y 152,5 (una señal solapante);

25 HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r=2,190$ (95,03%);

CLEM (APCI), m/z 339,27 ($^{37}\text{CIM}^+\text{+H}$, 42%), 337,25 ($^{35}\text{CIM}^+\text{+H}$, 100), 270,25 ($^{37}\text{CIM}^+\text{+H}$)- $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 10) 268,17 ($^{35}\text{CIM}^+\text{+H}$)- $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 30).

STX1508



2-Metil-2(3-naftaleno-2-il-5-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-fenil)-propionitrilo (TJA01055-7, STX1508)

5 $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_4$ PM 352,17

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01037 (0,100 g, 0,328 mmol), ácido 2-naftalenoborónico (0,085 g, 0,492 mmol), carbonato de potasio (0,113 g, 0,820 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,109 g, 0,328 mmol), H_2O destilada (3,5 ml) y etanol (1,5 ml). Se desgasificó esta mezcla con $\text{N}_2(\text{g})$ durante 1 h a 70°C . Se añadió una cantidad catalítica de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con $\text{NaOH}_{(\text{ac})}$ 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título

15 como un sólido ceroso de color amarillo pálido (0,061 g, 53%),

R_f 0,31 (acetato de etilo).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 1,72 (6H, s, $\text{ArC}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$), 5,40 (2H, s, ArCH_2N), 7,32-7,49 (4H, m, ArH), 7,57-7,60 (1H, dd, $J=2,0$ y 6,7 Hz, ArH), 7,70-7,71 (1H, t, $J=1,7$ Hz, ArH), 7,78-7,91 (4H, m, ArH), 7,95 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 8,11 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$);

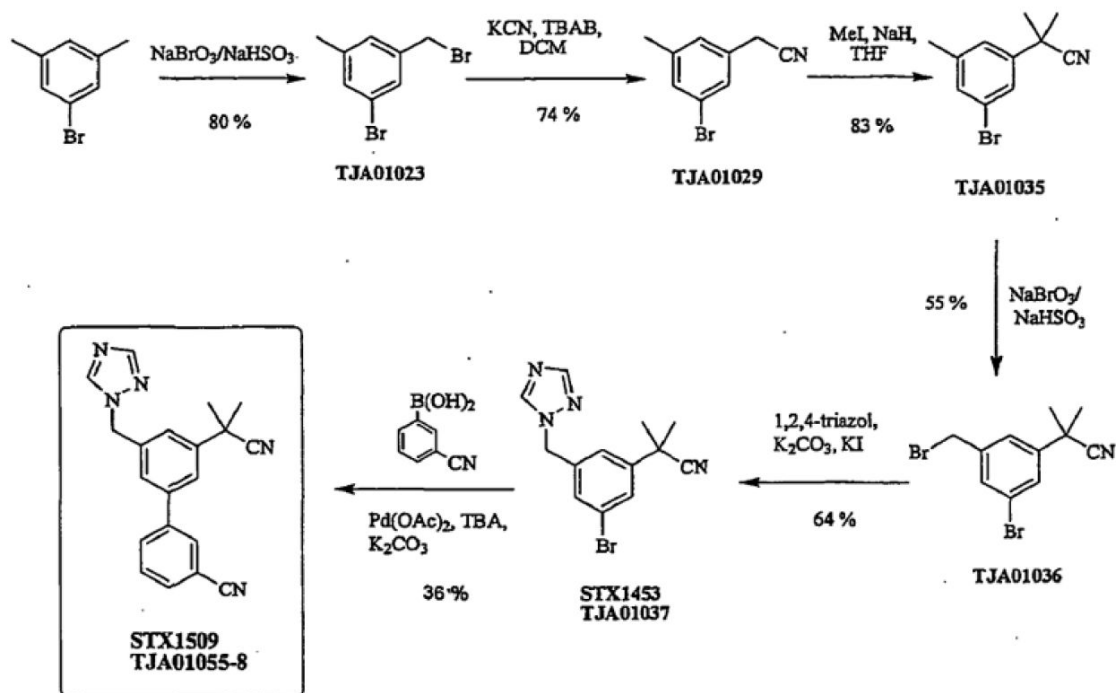
^{13}C -RMN (100,5 MHz, CDCl_3) δ 29,2 (CH_3), 37,3 (C), 53,4 (CH_2), 109,9, 123,5, 124,2, 124,7, 125,3, 126,2, 126,5, 126,6, 126,7, 127,7, 128,3, 128,8, 132,9, 133,5, 136,2, 137,1, 143,1, 143,3 y 152,5;

25

HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r=2,251$ (98,56%);

CLEM (APCI), m/z 353,37 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100%), 284,29 ($(\text{M}^+\text{+H})\text{-C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 35).

STX1509



3'-(Ciano-dimetil-metil)-5'-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-bifenil-3-carbonitrilo (TJA01055-8, STX1509)

5 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5$ PM 327,15

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01037 (0,100 g, 0,328 mmol), ácido 3-cianofenilborónico (0,072 g, 0,492 mmol), carbonato de potasio (0,113 g, 0,820 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,109 g, 0,328 mmol), H_2O destilada (3,5 ml) y etanol (1,5 ml). Se desgasificó esta mezcla con $\text{N}_2(\text{g})$ durante 1 h a 70°C . Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)_2 (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con $\text{NaOH}_{(\text{ac.})}$ 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo (0,038 g, 36%),

R_f 0,23 (acetato de etilo).

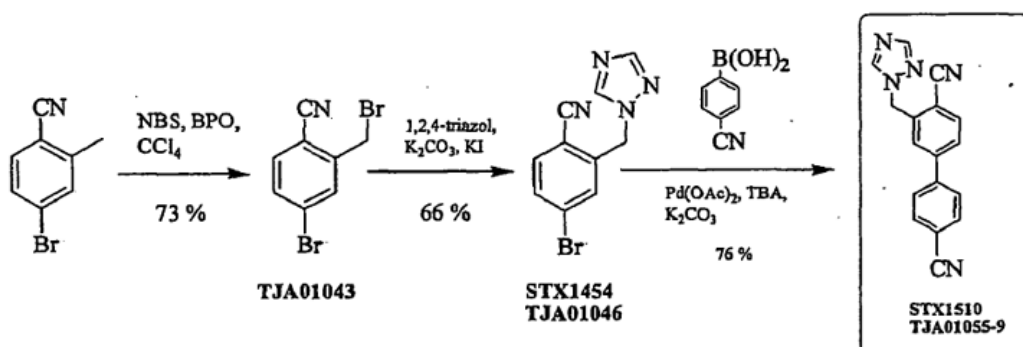
$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 1,70 (6H, s, $\text{ArC}(\text{CH}_3)_2\text{CN}$), 5,38 (2H, s, ArCH_2N), 7,30-7,74 (7H, m, ArH), 7,93 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 8,12 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$);

$^{13}\text{C-RMN}$ (100,5 MHz, CDCl_3) δ 29,1 (CH_3), 37,3 (C), 53,1 (CH_2), 113,3, 118,5, 123,9, 124,4, 124,5, 126,2, 129,9, 130,8, 131,5, 131,7, 136,8, 140,9, 141,1, 143,4, 143,6 y 152,5;

25 HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) t_r = 1,910 (100%);

CLEM (APCI), m/z 328,31 ($\text{M}^+\text{+H}$, 100%), 259,17 ($(\text{M}^+\text{+H})\text{-C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 22).

STX1510



3-(1,2,4)Triazol-1-ilmetil-bifenil-4,4'-dicarbonitrilo (TJA01055-9, STX1510)

5 $C_{17}H_{11}N_5$ PM 285,10

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01046 (0,100 g, 0,380 mmol), ácido 4-cianofenilborónico (0,084 g, 0,570 mmol), carbonato de potasio (0,131 g, 0,950 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,126 g, 0,380 mmol), H_2O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con $N_2(g)$ durante 1 h a $70^\circ C$. Se añadió una cantidad catalítica de $Pd(OAc)_2$ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta $70^\circ C$ durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con $NaOH_{(ac.)}$ 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,082 g, 76%),

p.f. $222,1-222,6^\circ C$

R_f 0,36 (acetato de etilo).

20 1H -RMN (270 MHz, $CDCl_3$) δ 5,56 (2H, s, $ArCH_2N$), 7,52-7,77 (7H, m, ArH), 7,94 (1H, s, $C_2H_2N_3$) y 8,27 (1H, s, $C_2H_2N_3$);

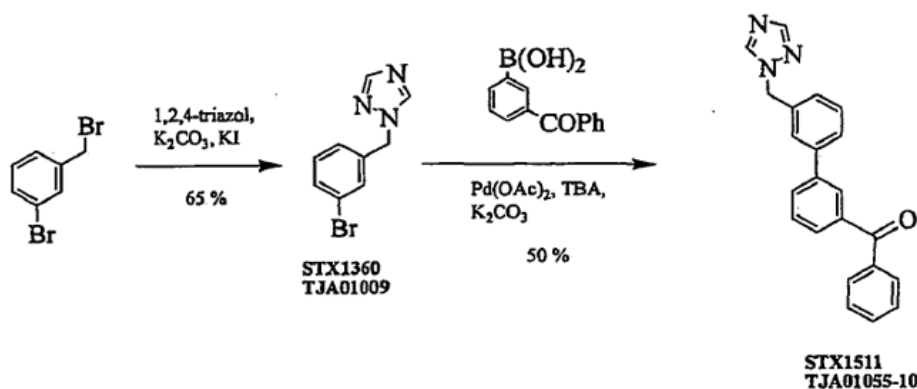
25 ^{13}C -RMN (100,5 MHz, $CDCl_3$) δ 53,1 (CH_2), 111,8, 112,8, 116,6, 118,3, 128,0, 128,4, 133,0, 133,9, 139,1, 142,8, 144,0, 144,6 y 152,9;

HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r = 1,908$ (100%);

CLEM (APCI), m/z 286,24 ($M^+ + H$, 100%).

30

STX1511



Fenil-(3'-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-bifenil-3-il)-metanona (TJA01055-10, STX1511) C₂₂H₁₇N₃O PM 339,14

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009 (0,100 g, 0,420 mmol), ácido 4-benzoilfenilborónico (0,142 g, 0,630 mmol), carbonato de potasio (0,145 g, 1,05 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,139 g, 0,420 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N₂(g) durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,071 g, 50%),

p.f. 120,7-120,9°C;

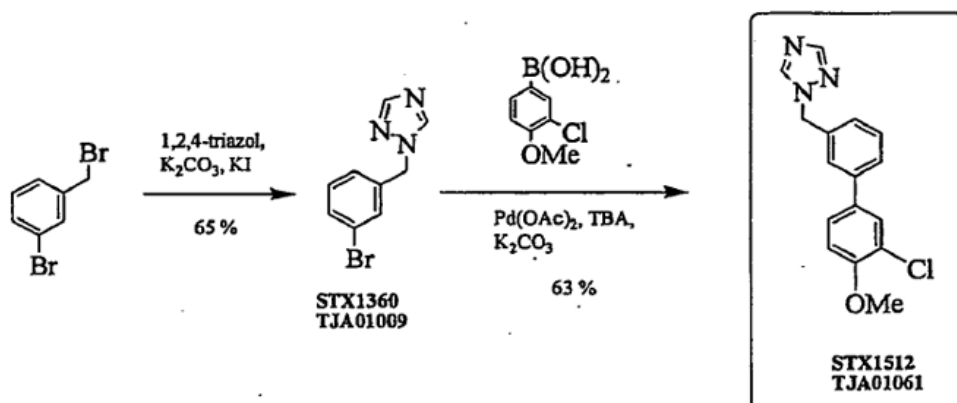
R_f: 0,24 (acetato de etilo);

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,41 (2H, s, ArCH₂N), 7,25-7,28 (1H, m, ArH), 7,43-7,64 (8H, m, ArH), 7,77-7,86 (4H, m, ArH), 7,97 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,12 (1H, s, C₂H₂N₃); ¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 52,0 (CH₂), 126,9, 127,1, 127,7, 128,4, 129,8, 130,1, 132,5, 135,5, 136,7, 137,6, 141,0, 143,2, 144,3, 152,4 y 196,3 (tres señales solapantes);

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r=2,297 (96,90%);

CLEM (APCI), m/z 340,34 (M⁺+H), 100%, 271,19 ((M⁺+H)-C₂H₂N₂, 41).

STX1512



1-(3'-Cloro-4'-metoxi-bifenil-3-ilmetil)-1H-[1,2,4]triazol (TJA01061, STX1512)

C₁₆H₁₄ClN₃O PM 299,75

Se cargó un matraz de f.r. de 3 bocas con TJA01009 (0,238 g, 1,00 mmol), ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico (0,280 g, 1,50 mmol), carbonato de potasio (0,346 g, 2,50 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,332 g, 1,00 mmol), H₂O destilada (7 ml) y etanol (3 ml). Se desgasificó esta mezcla con N₂(g) durante 1 h a 70°C. Se añadió una cantidad catalítica de Pd(OAc)₂ (0,006-0,007 g, al 2-3% en moles) y se calentó la mezcla de reacción con agitación vigorosa hasta 70°C durante 1 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con NaOH_(ac.) 1 M (50 ml x 2), agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,187 g, 63%),

p.f. 78,2-78,4°C;

R_f: 0,21 (acetato de etilo);

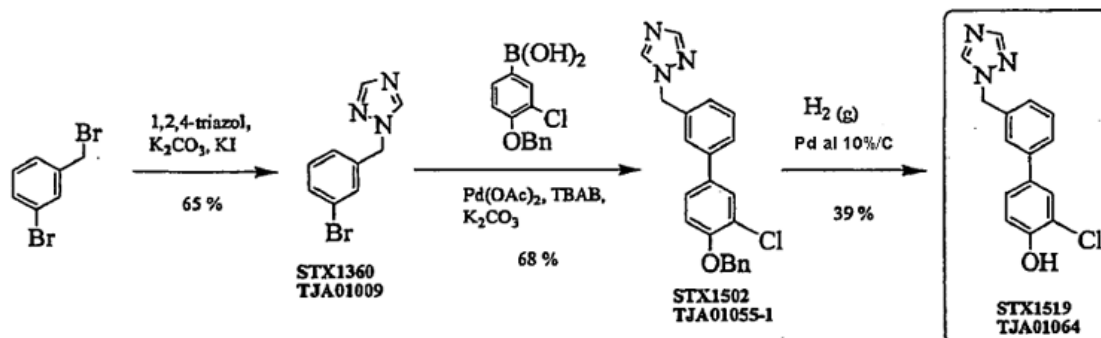
¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 3,87 (3H, s, ArOCH₃), 5,32 (2H, s, ArCH₂N), 6,90-6,93 (1H, d, J= 8,4 Hz, ArH), 7,13-7,51 (6H, m, ArH), 7,92 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,04 (1H, s, C₂H₂N₃);

^{13}C -RMN (100,5 MHz, CDCl_3) δ 53,6, 56,3, 112,3, 122,9, 126,4, 126,8, 127,1, 128,9, 129,7, 133,7, 135,3, 140,5, 143,2, 152,3 y 154,7;

HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r=2,188$ (99,43%);

5 CLEM (APCI), m/z 302,24 ($^{37}\text{CIM}^++\text{H}$, 52%), 300,22 ($^{35}\text{CIM}^++\text{H}$, 82), 233,10 ($(^{37}\text{CIM}^++\text{H})-\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 78), 231,09 ($(^{35}\text{CIM}^++\text{H})-\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$, 100).

STX1519



10 3-Cloro-3'-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-4-ol (TJA01064, STX1519)

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$ PM 285,73

15 Se disolvió TJA01055-1 (0,100 g, 0,267 mmol) en THF (5 ml) y MeOH (5 ml) en un matraz de f.r. al que se le añadió Pd al 10%/C (0,010 g) para formar una suspensión de color negro con agitación vigorosa. Se evacuó el matraz y se rellenoó con $\text{H}_2(\text{g})$ por medio de un globo (x3) y entonces se dejó agitar durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite que se lavó posteriormente con THF (30 ml x 2). Se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color marrón. La cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 5) eluyó el compuesto del título

20 como un sólido de color blanco (0,051 g, 67%),

p.f. 153,2-153,3°C

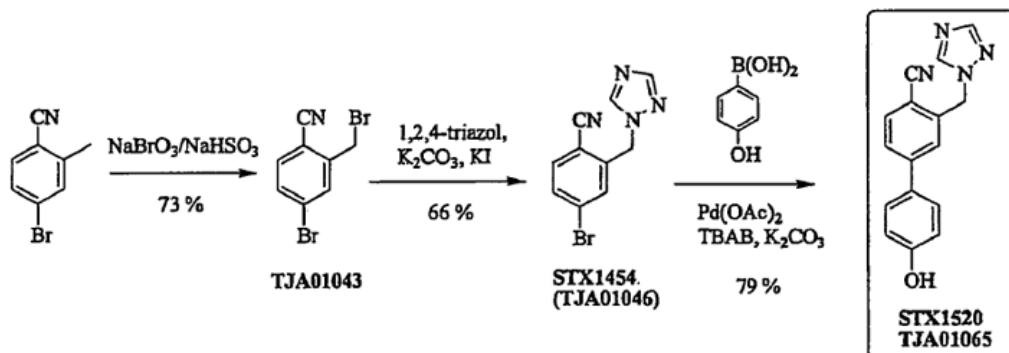
R_f : 0,28 (acetato de etilo).

25 ^1H -RMN (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,54 (2H, s, ArCH_2N), 7,03-7,06 (1H, d, $J=8,4$ Hz, ArH), 7,17-7,20 (1H, d, $J=7,4$ Hz, ArH), 7,36-7,45 (2H, m, ArH), 7,54-7,56 (2H, d, $J=7,2$ Hz, ArH), 7,60-7,61 (1H, d, $J=2,5$ Hz, ArH), 7,99 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$), 8,70 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 10,36 (1H, s, ArOH);

30 HPLC (CH_3CN al 80% en H_2O) $t_r=1,982$ (95,50%);

CLEM (APCI), m/z 286,18 ($^{37}\text{CIM}^--\text{H}$, 30%), 284,16 ($^{35}\text{CIM}^--\text{H}$, 100).

STX1520



35

4'-Hidroxi-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-4-carbonitrilo (TJA01065, STX1520)

C₁₆H₁₂N₄O PM 276,30

- 5 Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01046 (0,100 g, 0,380 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (0,079 g, 0,570 mmol), carbonato de potasio (0,131 g, 0,950 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,126 g, 0,380 mmol), Pd(OAc)₂ (0,001-0,002 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyendo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,082 g, 79%),

p.f. 203,4-203,6°C

15 *R_f*: 0,43 (acetato de etilo).

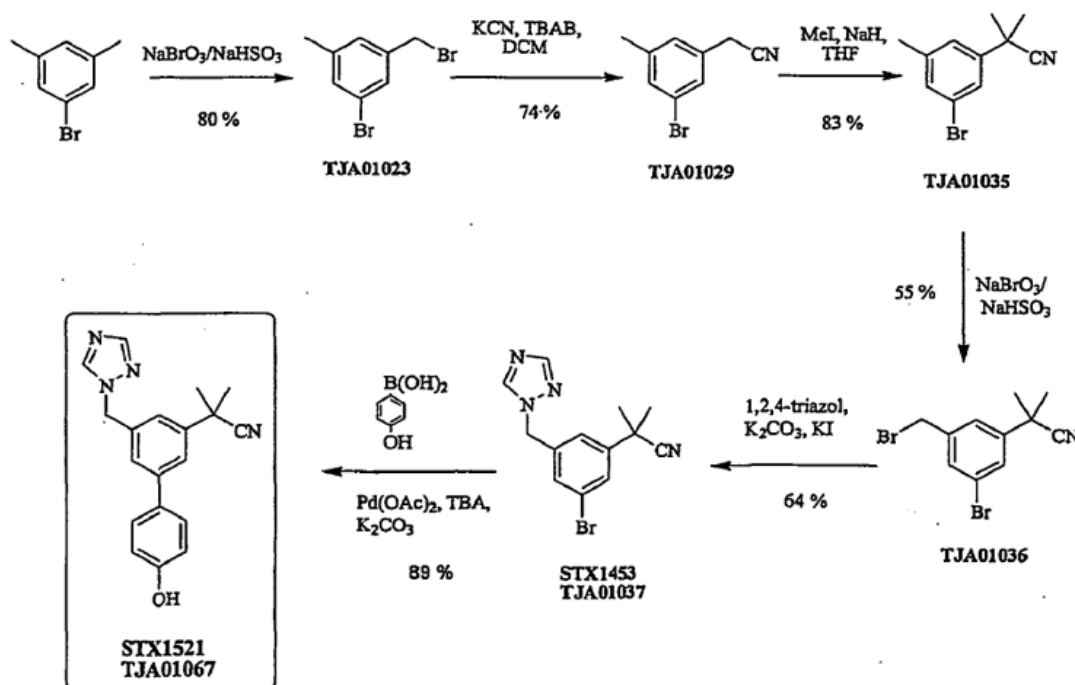
¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,62 (2H, s, ArCH₂N), 6,85-6,88 (2H, d, *J*= 8,7 Hz, ArH), 7,51-7,55 (2H, d, *J*= 8,7 Hz, ArH), 7,67-7,89 (3H, m, ArH), 7,99 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,71 (1H, s, C₂H₂N₃) y 9,83 (1H, s, ArOH);

20 ¹³C-RMN (100,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 51,0, 109,2, 116,5, 117,8, 126,5, 127,5, 128,8, 134,3, 139,9, 145,4, 152,6 y 159,0;

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) *t_r*=1,783 (97,91%);

25 CLEM (APCI), *m/z* 275,22 (M⁺+H, 100%).

STX1521



- 30 2-(4'-Hidroxi-5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-3-il)-2-metil-propionitrilo (TJA01067, STX1521)

C₁₉H₁₈N₄O PM 318,37

- 35 Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01037 (0,200 g, 0,656 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (0,136 g, 0,984 mmol), carbonato de potasio (0,227 g, 1,64 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,218 g, 0,656 mmol), Pd(OAc)₂ (0,004-0,005 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin

desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 x 3 ml) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyendo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,216 g, 89%),

p.f. 65,8-68,1°C

R_f: 0,28 (acetato de etilo).

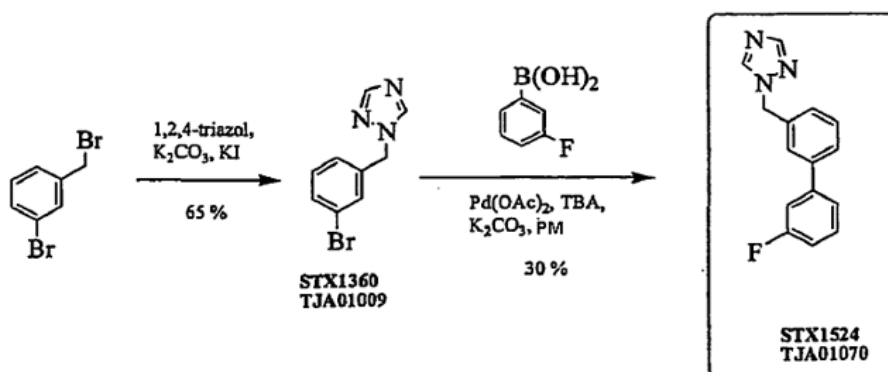
¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,71 (6H, s, ArC(CH₃)₂CN), 5,49 (2H, s, ArCH₂N), 6,84-6,87 (2H, d, *J*= 8,7 Hz, ArH), 7,38 (1H, s, ArH), 7,42 (1H, s, ArH), 7,44-7,48 (2H, d, *J*= 8,7 Hz, ArH), 7,59 (1H, s, ArH), 8,00 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,72 (1H, s, C₂H₂N₃) y 9,64 (1H, s, ArOH);

¹³C-RMN (100,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 28,8 (CH₃), 37,3 (C), 52,5 (CH₂), 116,3, 122,9, 123,3, 125,0, 125,5, 128,5, 130,5, 138,0, 141,8, 143,0, 144,9, 152,3 y 158,0;

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r= 1,787 (99,55%);

CLEM (APCI), *m/z* 317,29 (M⁺-H, 100%).

STX1524



1-(3'-Fluoro-bifenil-3-ilmetil)-1H-[1,2,4]triazol (TJA01070, STX1524)

C₁₅H₁₂FN₃ PM 253,27

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01009 (0,100 g, 0,420 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,088 g, 0,630 mmol), carbonato de potasio (0,145 g, 1,05 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,139 g, 0,420 mmol), Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, era evidente una conversión completa mediante ccf (acetato de etilo). Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyendo el compuesto del título como un aceite incoloro (0,035 g, 30%),

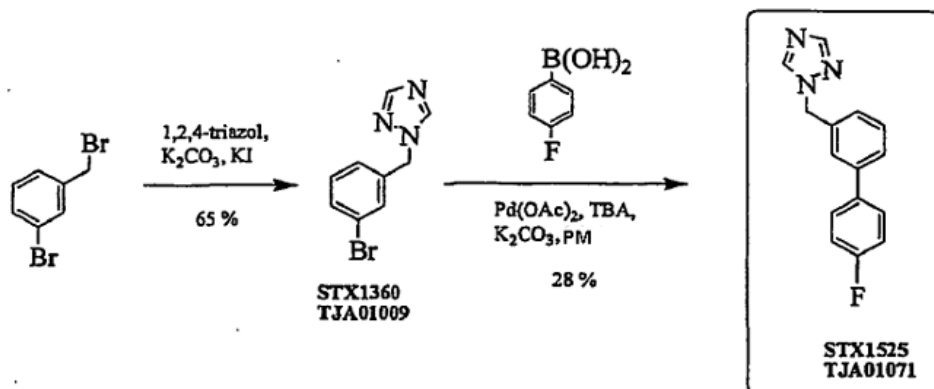
R_f: 0,29 (acetato de etilo);

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,39 (2H, s, ArCH₂N), 7,02-7,06 (1H, s, ArH), 7,20-7,54 (7H, m, ArH), 7,97 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,09 (1H, s, C₂H₂N₃);

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r=2,151 (96,90%);

CLEM (APCI), *m/z* 254,13 (M⁺+H, 62%), 184,94 ((M⁺+H)-C₂H₂N₃, 100).

STX1525



1-(4'-Fluoro-bifenil-3-ilmetil)-1H-[1,2,4]triazol (TJA01071, STX1525)

5 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{FN}_3$ PM 253,27

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01009 (0,100 g, 0,420 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,088 g, 0,630 mmol), carbonato de potasio (0,145 g, 1,05 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,139 g, 0,420 mmol), Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, era evidente una conversión completa mediante ccf (acetato de etilo). Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyendo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,030 g, 28%),

15 p.f. 82,9-83,8°C;

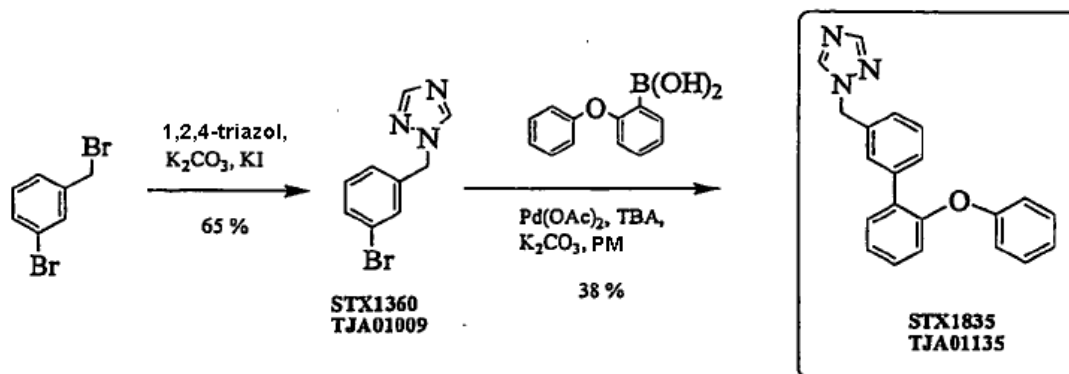
*R*_f: 0,32 (acetato de etilo);

20 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (2H, s, ArCH₂N), 7,02-7,08 (2H, m, ArH); 7,15-7,19 (1H, d, *J*= 7,6 Hz, ArH), 7,35-7,46 (5H, m, ArH), 7,92 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,04 (1H, s, C₂H₂N₃);

25 ¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 53,6 (CH₃), 115,7-115,9 (*J*_{C-F} 21,5 Hz), 126,7, 126,8, 127,4, 128,7-128,8 (*J*_{C-F} 8,5 Hz), 129,6, 135,3, 136,5, 141,2, 143,2, 152,3 y 161,5-163,9 (*J*_{C-F} 246,9 Hz);

HPLC (CH₃CN al 80% en H₂O) t_r=2,168 (98,68%);

30 CLEM (APCI), *m/z* 254,19 (M⁺+H, 48%), 185,07 ((M⁺+H)-C₂H₂N₃, 100).

STX1835

1-(2'-Fenoxi-bifenil-3-ilmetil)-1H-[1,2,4]triazol (TJA01135, STX1835)

5 C₂₁H₁₇N₃O PM 327,38

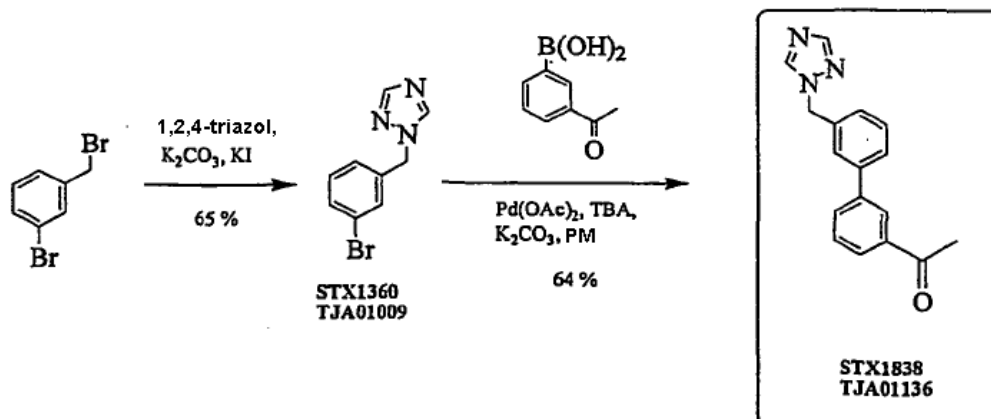
Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01009 (0,100 g, 0,420 mmol), ácido 4-fenoxifenilborónico (0,135 g, 0,630 mmol), carbonato de potasio (0,145 g, 1,05 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,139 g, 0,420 mmol), Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyendo el compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo claro (0,120 g, 88%), *R_f* 0,44 (acetato de etilo);

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,41 (2H, s, ArCH₂N), 6,83-6,86 (2H, d, *J*= 7,7 Hz, ArH), 6,98-7,05 (2H, m, ArH), 7,19-7,51 (11H, m, ArH), 7,97 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,63 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 53,7, 117,9, 120,1, 120,4, 122,8, 124,3, 126,9, 129,0, 129,2, 129,6, 129,7, 131,2, 132,9, 134,4, 138,7, 143,1, 152,2, 153,5 y 157,7;

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*=2,278 (98,66%);

25 CLEM (APCI), *m/z* 328,46 (M⁺ + H, 100%);

STX1838

ES 2 404 312 T3

1-(3'-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-bifenil-3-il)-etanona (TJA01136, STX1838)

C₁₇H₁₅N₃O PM 277,32

5 Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01009 (0,100 g, 0,420 mmol), ácido 3-acetilfenilborónico (0,103 g, 0,630 mmol), carbonato de potasio (0,145 g, 1,05 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,139 g, 0,420 mmol), Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyendo el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (0,074 g, 64%), *R_f*: 0,38 (acetato de etilo);

15 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 2,62 (3H, s, ArCOCH₃), 5,42 (2H, s, ArCH₂N), 7,28 (1H, s, ArH), 7,41-7,62 (4H, m, ArH), 7,71-7,76 (1H, ddd, *J*= 0,7 y 2,0 y 11,0 Hz, ArH), 7,92-7,94 (1H, dt, *J*= 0,5 y 7,7 Hz, ArH), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,11 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,13-8,15 (1H, t, *J*= 1,8 Hz, ArH);

20 ¹³C-RMN (100,5 MHz, CDCl₃) δ 26,9 (CH₃), 53,6 (CH₂), 126,9 (CH), 127,4 (CH), 127,7 (CH), 127,8 (CH), 129,3 (CH), 129,8 (CH), 131,9 (CH), 135,5 (C), 137,7 (C), 140,9 (C), 141,2 (C), 143,3 (CH), 152,4 (CH) y 198,1 (C=O) (una señal solapante);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*=2,300 (100%);

25 CLEM (APCI), *m/z* 278,39 (M⁺+H, 100%).

STX1839

1-(3-Dibenzofuran-4-il-bencil)-1H-[1,2,4]triazol (TJA01137, STX1839)

30 C₂₁H₁₅N₃O PM 325,36

35 Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01009 (0,100 g, 0,420 mmol), ácido 4-dibenzofuranborónico (0,134 g, 0,630 mmol), carbonato de potasio (0,145 g, 1,05 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,139 g, 0,420 mmol), Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyendo el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (0,097 g, 71%),

R_f: 0,39 (acetato de etilo);

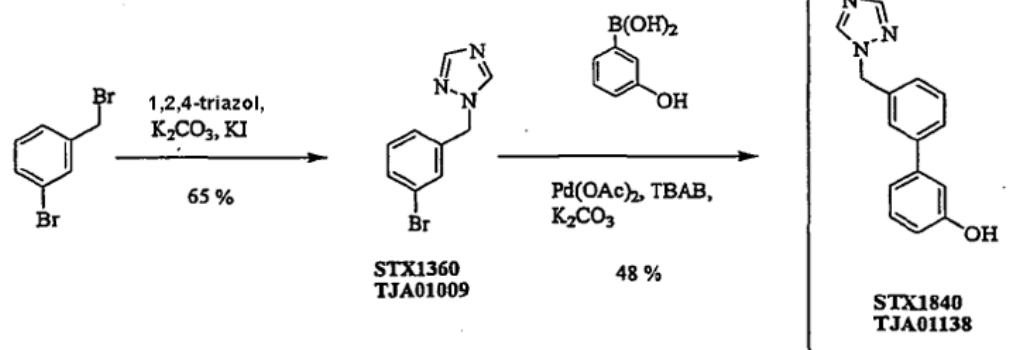
45 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,47 (2H, s, ArCH₂N), 7,28-7,60 (7H, m, ArH), 7,81 (1H, m, ArH), 7,87-7,99 (3H, m, ArH), 8,04 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,16 (1H, s, C₂H₂N₃);

50 ¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 53,8 (CH₂), 111,9 (CH), 120,2 (CH), 120,8 (CH), 123,0 (CH), 123,4 (CH), 124,1 (C), 125,0 (C), 125,1 (C), 126,8 (CH), 127,4 (CH), 127,5 (CH), 128,5 (CH), 129,2 (CH), 129,5 (CH), 135,1 (C), 137,4 (C), 143,3 (CH), 152,4 (CH), 153,3 (C) y 156,1 (C);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*= 3,018 (98,25%);

CLEM (APCI), *m/z* 326,45 (M⁺+ H, 100%).

55

STX1840

3'-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-bifenil-3-ol (TJA01138, STX1840)

5 $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$ PM 251,29

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01009 (0,150 g, 0,630 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (0,130 g, 0,945 mmol), carbonato de potasio (0,218 g, 1,58 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,209 g, 0,630 mmol), Pd(OAc)_2 (0,004-0,005 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C , se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (25 x 3 ml) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyendo el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,130 g, 82%),

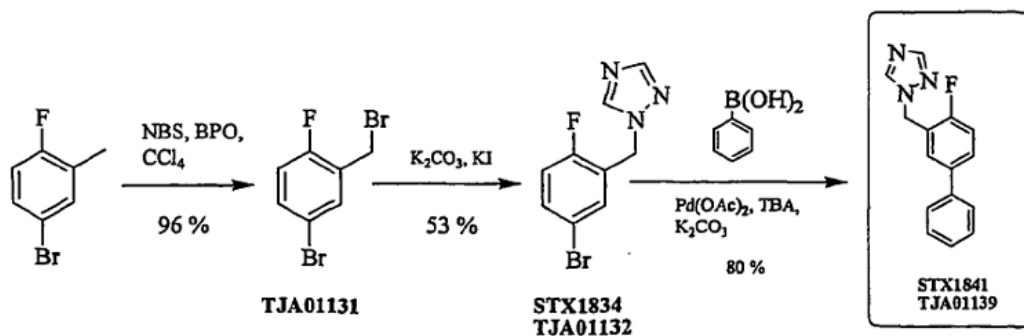
15 R_f : 0,25 (acetato de etilo);

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 5,48 (2H, s, ArCH_2N), 6,75-6,79 (1H, dd, $J=0,8$ y $8,9$ Hz, ArH), 6,97-7,04 (2H, m, ArH), 7,23-7,29 (2H, m, ArH), 7,43-7,58 (3H, m, ArH), 8,01 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$), 8,73 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 9,59 (1H, s, ArOH).;

$^{13}\text{C-RMN}$ (67,9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 52,6 (CH_2), 114,0 (CH), 115,2 (CH), 118,0 (CH), 126,7 (CH), 127,4 (CH), 129,8 (CH), 130,6 (CH), 137,5 (C), 141,2 (C), 141,7 (C), 144,9 (CH), 152,4 (CH) y 158,4 (C) (una señal solapante);

25 HPLC (CH_3CN al 90% en H_2O) $t_r=2,199$ (99,70%);

CLEM (APCI), m/z 252,25 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100%);

STX1841

30

4-Bromo-2-bromometil-1-fluoro-benceno (TJA01131)

C₇H₅Br₂F PM 267,92

Se cargaron 5-bromo-2-fluorotolueno (5,00 g, 26,5 mmol), N-bromosuccinimida (5,18 g, 29,1 mmol), peróxido de bencilo (0,205 g, 0,850 mmol) y tetracloruro de carbono (50 ml) en un matraz de f.r. y se puso a reflujo (79°C) durante 2 h. Una vez enfriado, se separó por filtración la succinimida y se eliminó el tetracloruro de carbono por medio de un evaporador rotatorio enfriado con nieve carbónica-acetona. Se disolvieron los residuos en diclorometano (100 ml) y se lavó con H₂O destilada (50 ml x 3) y salmuera (50 ml). Se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para producir el compuesto del título como un líquido incoloro de color amarillo (6,80 g, 96%),

R_f: 0,55 (diclorometano/hexano 10:90), c.f. 0,79 (5-bromo-2-fluorotolueno);

HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) *t_r*=4,786 (71,55%);

1-(5-Bromo-2-fluoro-bencil)-1H-[1,2,4]triazol (TJA01132, STX1834)

C₉H₇BrFN₃ PM 256,07

A una disolución de TJA01131 (5,00 g, 18,7 mmol) en acetona (50 ml) se le añadió 1,2,4-triazol (1,94 g, 28,1 mmol), carbonato de potasio (2,58 g, 18,7 mmol) y yoduro de potasio (0,182 g, 1,10 mmol). Se calentó la suspensión resultante de color blanco hasta 55°C con agitación vigorosa durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción de color amarillo y se añadió acetato de etilo (100 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (100 ml x 2) y salmuera (100 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un aceite transparente de color amarillo que cristaliza en reposo para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo (2,54 g, 53%),

R_f: 0,57 (acetato de etilo);

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,33 (2H, s, ArCH₂N), 6,94-7,01 (1H, t, *J*=8,9 Hz, ArH), 7,34-7,44 (2H, m, ArH), 7,95 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,14 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 46,8 (CH₂), 117,2-117,3 (C, *J*_{C-F} 3,8 Hz), 117,5-117,9 (CH, *J*_{C-F} 26,8 Hz), 124,1-124,3 (C, *J*_{C-F} 15,3 Hz), 133,2-133,2 (CH, *J*_{C-F} 4,5 Hz), 133,7-133,8 (CH, *J*_{C-F} 8,3 Hz), 143,5 (CH), 152,5 (CH) y 157,8-161,5 (C, *J*_{C-F} 254 Hz); HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) *t_r*=2,630 (99,30%);

CLEM (APCI), *m/z* 258,24 (⁸¹BrM⁺ + H, 100%), 258,24 (⁷⁹BrM⁺ + H, 95);

1-(4-Fluoro-bifenil-3-ilmetil)-1H-[1,2,4]triazol (TJA01139, STX1841)

C₁₅H₁₂FN₃ PM 253,27

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01132 (0,100 g, 0,391 mmol), ácido fenilborónico (0,071 g, 0,586 mmol), carbonato de potasio (0,135 g, 0,978 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,130 g, 0,391 mmol), Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 7) eluyendo el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (0,079 g, 80%),

R_f: 0,45 (acetato de etilo);

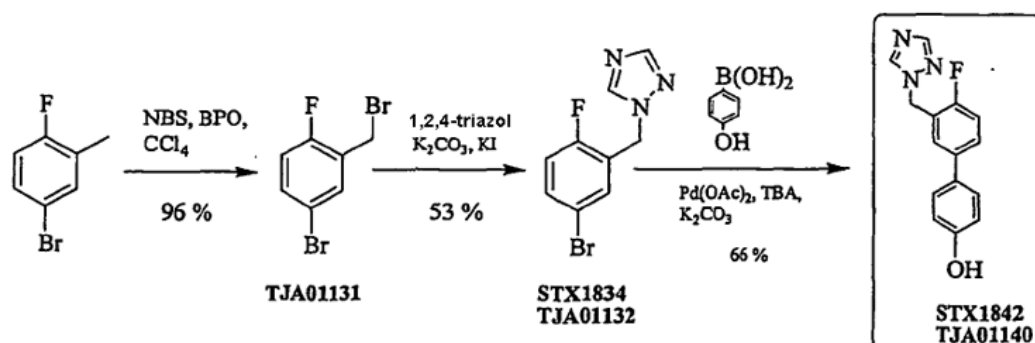
¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,44 (2H, s, ArCH₂N), 7,13-7,20 (2H, m, ArH), 7,31-7,57 (7H, m, ArH), 7,96 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,17 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 47,4-47,5 (CH₂, *J*_{C-F} 4,5 Hz), 116,1-116,4 (CH, *J*_{C-F} 21,7 Hz), 122,1-122,4 (C, *J*_{C-F} 20,4 Hz), 127,1 (CH), 127,8 (CH), 129,0 (CH), 129,3-129,3 (CH, *J*_{C-F} 3,2 Hz), 129,6-129,5 (CH, *J*_{C-F} 8,9 Hz), 138,2 (C), 139,5 (C), 143,3 (CH), 152,4 (CH) y 158,4-162,1 (C, *J*_{C-F} 260 Hz);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*=2,197 (98,14%);

CLEM (APCI), *m/z* 254,33 (M⁺ + H, 100%).

STX1842



4'-Fluoro-3'-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-4-ol (TJA01140, STX1842)

5 $C_{15}H_{12}FN_3O$ PM 269,27

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01132 (0,200 g, 0,781 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (0,164 g, 1,17 mmol), carbonato de potasio (0,270 g, 1,95 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,260 g, 0,781 mmol), Pd(OAc)₂ (0,005-0,006 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 7) eluyendo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,139 g, 66%),

15 *R_f*: 0,40 (acetato de etilo);

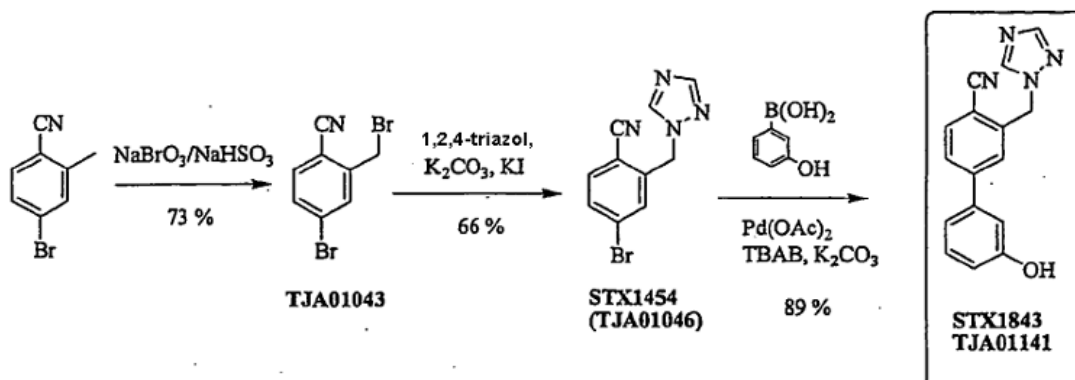
¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,51 (2H, ArCH₂N), 6,82-6,86 (2H, d, *J*= 8,4 Hz, AA'BB'), 7,22-7,30 (1H, t, *J*=8,6 Hz, ArH), 7,40-7,43 (2H, d, *J*= 8,4 Hz, AA'BB'), 7,53-7,58 (2H, m, ArH), 7,99 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,69 (1H, s, C₂H₂N₃) y 9,63 (1H, s, ArOH);

¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ 46,8-46,9 (CH₂, *J*_{C-F} 3,2 Hz), 116,3-116,6 (CH, *J*_{C-F} 21,7 Hz), 123,7-123,9 (C, *J*_{C-F} 15,9 Hz), 128,3 (CH), 128,4 (CH), 128,8-128,9 (CH, *J*_{C-F} 3,8 Hz), 130,1 (C), 137,4 (C), 137,5 (C), 145,0 (CH), 152,3 (CH), 157,8 (C), 157,0-161,6 (C, *J*_{C-F} 251,7 Hz);

25 HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*= 1,965 (100%);

CLEM (APCI), *m/z* 270,40 (M⁺ + H, 100%);

STX1843



30

3'-Hidroxi-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-4-carbonitrilo (TJA01141, STX1843)

$C_{16}H_{12}N_4O$ PM 276,29

- 5 Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01046 (0,200 g, 0,760 mmol), ácido 3-hidroxifenilborónico (0,160 g, 1,14 mmol), carbonato de potasio (0,263 g, 1,90 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,253 g, 0,760 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,005-0,006 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a $120^\circ C$, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 7) eluyendo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,184 g, 89%),

p.f. $182,7-184,3^\circ C$;

- 15 R_f : 0,33 (acetato de etilo);

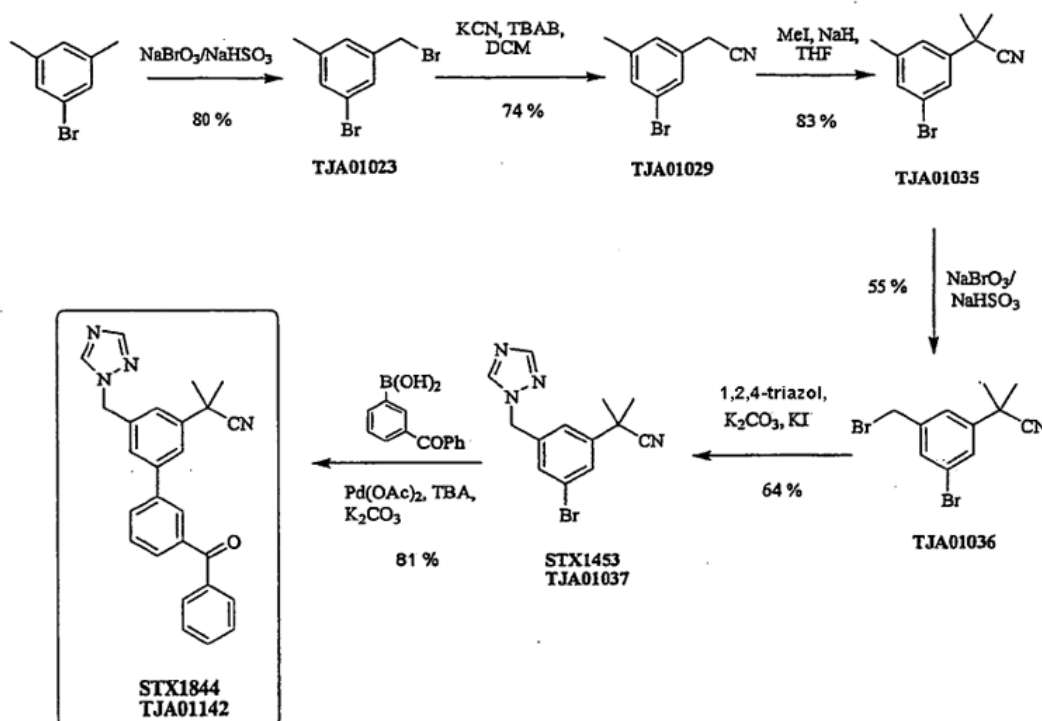
1H -RMN (270 MHz, $DMSO-d_6$) δ 5,68 (2H, s, $ArCH_2N$), 6,83-6,87 (1H, dd, $J= 2,5$ y $8,2$ Hz, ArH), 7,01-7,10 (2H, m, ArH), 7,28-7,34 (1H, t, $J= 7,9$ Hz, ArH), 7,68 (1H, s, ArH), 7,76-7,79 (1H, dd, $J= 1,8$ y $8,1$ Hz, ArH), 7,93-7,96 (1H, d, $J= 8,2$ Hz, ArH), 8,06 (1H, s, $C_2H_2N_3$), 8,75 (1H, s, $C_2H_2N_3$) y 9,73 (1H, s, ArOH);

^{13}C -RMN (67,9 MHz, $DMSO-d_6$) δ 51,0 (CH_2), 110,5 (C), 114,2 (CH), 116,5 (CH), 117,7 (C), 118,3 (CH), 127,6 (CH), 128,4 (CH), 130,9 (CH), 134,5 (CH), 139,8 (C), 140,2 (C), 145,5 (CH), 145,6 (C), 152,7 (CH) y 158,6 (C);

25 HPLC (CH_3CN al 90% en H_2O) $t_r= 1,963$ (100%);

CLEM (APCI), m/z 277,39 ($M^+ + H$, 100%).

STX1844



- 30 2-(3'-Benzoil-5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-3-il)-2-metil-propionitrilo (TJA01142, STX1844)

$C_{26}H_{22}N_4O$ PM 406,48

- 35 Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01037 (0,100 g, 0,328 mmol), ácido 4-benzoilfenilborónico (0,111 g, 0,492 mmol), carbonato de potasio (0,113 g, 0,820 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,109 g,

0,328 mmol), Pd(OAc)₂ (0,002-0,003 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Discover. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 7) eluyendo el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (0,108 g, 81%), *R_f*: 0,19 (acetato de etilo);

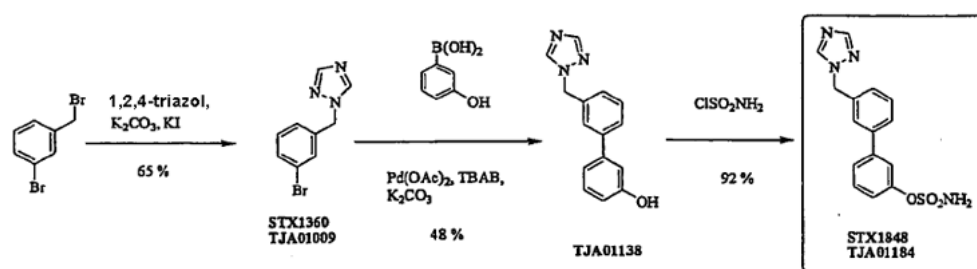
¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,74 (6H, s, ArC(CH₃)₂CN), 5,45 (2H, s, ArCH₂N), 7,38-7,52 (4H, m, ArH), 7,57-7,70 (4H, m, ArH), 7,79-7,89 (4H, m, ArH), 8,00 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,17 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 29,2 (CH₃), 37,4 (C), 53,3 (CH₂), 124,1 (C), 124,3 (CH), 124,6 (CH), 126,4 (CH), 127,4 (CH), 128,5 (CH), 130,1 (CH), 130,9 (CH), 132,7 (CH), 136,6 (C), 137,1 (C), 137,5 (c), 142,0 (C), 143,4 (C), 143,4 (CH), 143,7 (C), 152,6 (CH) y 196,2 (C=O) (dos señales solapantes);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*=2,072 (96,88%);

CLEM (APCI), *m/z* 407,42 (M⁺ + H, 100%).

STX1848



Éster 3'-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-bifenil-3-ílico del ácido sulfámico (TJA01184, STX1848)

C₁₅H₁₄N₄O₃S PM 330,37

Se transfirió cloruro de sulfamoilo en tolueno (1,24 ml, 0,743 mmol) a un matraz de f.r. de 10 ml y se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Al enfriar, se formó un sólido de color blanco al que se le añadió N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) para formar una solución incolora. Se añadió TJA01138 (0,040 g, 0,149 mmol) y se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente bajo N_{2(g)} durante 20 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en H₂O destilada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se combinaron las fase orgánicas y se lavaron con H₂O destilada (25 ml x 4) y salmuera (25 ml). Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color blanquecino. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,045 g, 92%),

R_f: 0,20 (diclorometano/acetona 80:20).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,50 (2H, s, ArCH₂N), 7,28-7,31 (2H, d, *J*= 5,2 Hz, ArH), 7,48-7,63 (6H, m, ArH), 8,00 (3H, sa, ArOSO₂NH₂ y C₂H₂N₃), y 8,79 (1H, s, C₂H₂N₃);

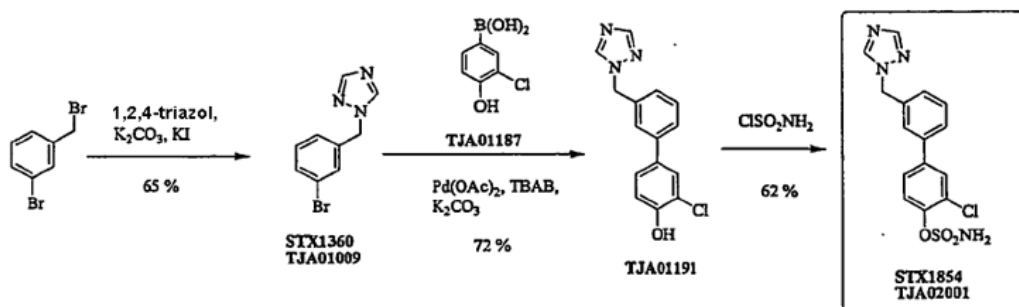
¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ 52,6 (CH₂), 121,1 (CH), 122,0 (CH), 125,5 (CH), 127,0 (CH), 128,1 (CH), 130,0 (CH), 131,0 (CH), 137,4 (C), 140,0 (C), 142,1 (C), 144,9 (CH), 151,2 (C) y 152,4 (CH) (una señal solapante);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*=1,869 (100%);

CLEM (APCI), *m/z* 331,42 (M⁺ + H, 100%), 252,38 ((M⁺ + H) - SO₂NH₂, 20).

EMAR (ES⁺) calculado para C₁₅H₁₄N₄O₃S (M+H)⁺ 331,0859, hallado 331,0857:

STX1854



Ácido 3-cloro-4-hidroxifenilborónico (TJA01187)

5 $C_6H_6BClO_3$ PM 172,37

Se cargó un matraz de f.r. seco de 250 ml con 4-bromo-2-clorofenol (5,00 g, 24,1 mmol) y se purgó con N_2 (g). Se añadió con agitación THF anhidro (100 ml) y se enfrió el recipiente hasta $-78^\circ C$ (baño de acetona/nieve carbónica). Tras 30 minutos, se añadió gota a gota n-BuLi, 2,3 M en hexanos, (12,9 ml, 28,9 mmol) a lo largo de 20 min. Se dejó agitar la reacción durante 1 h. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (6,65 ml, 28,9 mmol) con la reacción todavía a $-78^\circ C$. Tras 15 min. de agitación a esta temperatura, se retiró el baño de acetona/nieve carbónica. A aproximadamente $0^\circ C$, se añadió $HCl_{(ac.)}$ 2 M (5 ml) y se dejó agitar la reacción durante 15 min. adicionales. Se eliminó el THF a vacío y se llevaron los residuos a acetato de etilo (50 ml). Se añadió H_2O destilada (50 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 2). Se combinaron las porciones orgánicas y se lavaron con Na_2CO_3 (ac.) sat. Se separó la fase acuosa y se trató con $HCl_{(ac.)}$ 2 M hasta que el pH era de aproximadamente 4. Entonces se extrajo ésta con acetato de etilo (50 ml x 2). Entonces se secaron las porciones orgánicas sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente. Se llevaron los residuos resultantes de color blanquecino a un mínimo de acetato de etilo (2-3 ml) y se añadieron gota a gota a hexano (50 ml) con agitación. Se filtró el precipitado de color blanco para dar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,490 g, 12%).

1H -RMN (600 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6,89-6,92 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,52-7,56 (1H, dd, $J = 1,8$ y 7,9 Hz, ArH), 7,72-7,73 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, ArH), 7,98 (2H, s, $ArB(OH)_2$) y 10,33 (1H, s, ArOH);

HPLC (CH_3CN al 70% en H_2O) $t_r = 3,654$ (97,92%);

CLEM (APCI), m/z 173,11 ($^{37}ClM^-$ - H, 15%), 171,10 ($^{35}ClM^-$ - H, 55), 129,05 ($^{37}ClM^-$ - H) - $B(OH)_2$, 30), 127,04 ($^{35}ClM^-$ - H) - $B(OH)_2$, 100).

3'-(1,2,4)Triazol-1-il-metil-bifenil-3-cloro-4-ol (TJA01191)

30 $C_{15}H_{12}ClN_3O$ PM 285,73

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01009 (0,150 g, 0,630 mmol), TJA01187 (0,130 g, 0,756 mmol), carbonato de potasio (0,218 g, 1,58 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,209 g, 0,630 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,004-0,005 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Explorer. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a $120^\circ C$, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (25 ml x 3) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyendo el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,129 g, 72%),

R_f 0,35 (acetato de etilo).

1H -RMN (270 MHz, $DMSO-d_6$) δ 5,46 (2H, s, $ArCH_2N$), 7,04-7,07 (1H, d, $J = 8,4$ Hz, ArH), 7,18-7,20 (1H, d, $J = 7,4$ Hz, ArH), 7,28-7,62 (5H, m, ArH), 8,01 (1H, s, $C_2H_2N_3$), 8,71 (1H, s, $C_2H_2N_3$) y 10,40 (1H, sa, ArOH);

HPLC (CH_3CN al 70% en H_2O) $t_r = 4,274$ (96,66%);

CLEM (APCI), m/z 286,33 ($^{37}ClM^-$ - H, 30%), 284,32 ($^{35}ClM^-$ - H, 100).

Éster 3'-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-bifenil-3-cloro-4-ílico del ácido sulfámico (TJA02001, STX1854)

$C_{15}H_{13}ClN_4O_3S$ PM 364,81

Se transfirió cloruro de sulfamoilo en tolueno (2,03 ml, 1,22 ml) a un matraz de f.r. de 10 ml y se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Al enfriar, se formó un sólido de color blanco al que se le añadió N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) para formar una disolución incolora. Se añadió TJA01191 (0,070 g, 0,244 mmol) y se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente bajo N_2 (g) durante 72 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en H_2O destilada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se combinaron las fase orgánicas y se lavaron con H_2O destilada (25 ml x 4) y salmuera (25 ml). Se secaron sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color blanquecino. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,055 g, 62%),

Siguiendo el mismo procedimiento usado para TJA01047, se preparó TJA02001 a partir de TJA01191 (0,070 g, 0,244 mmol) y cloruro de sulfamoilo (2,03 ml, 1,22 mmol) tras 72 h. La purificación por medio cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,055 g, 62%),

p.f. 148,3-153,3°C;

R_f 0,18 (diclorometano/acetona 80:20).

1H -RMN (270 MHz, $DMSO-d_6$) δ 5,49 (2H, s, $ArCH_2N$), 7,27-7,31 (1H, d, $J=7,4$ Hz, ArH), 7,44-7,50 (1H, t, $J=5,9$ Hz, ArH), 7,57-7,72 (4H, m, ArH), 7,86-7,87 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,00 (1H, s, $C_2H_2N_3$), 8,34 (2H, sa, $ArOSO_2NH_2$) y 8,72 (1H, s, $C_2H_2N_3$);

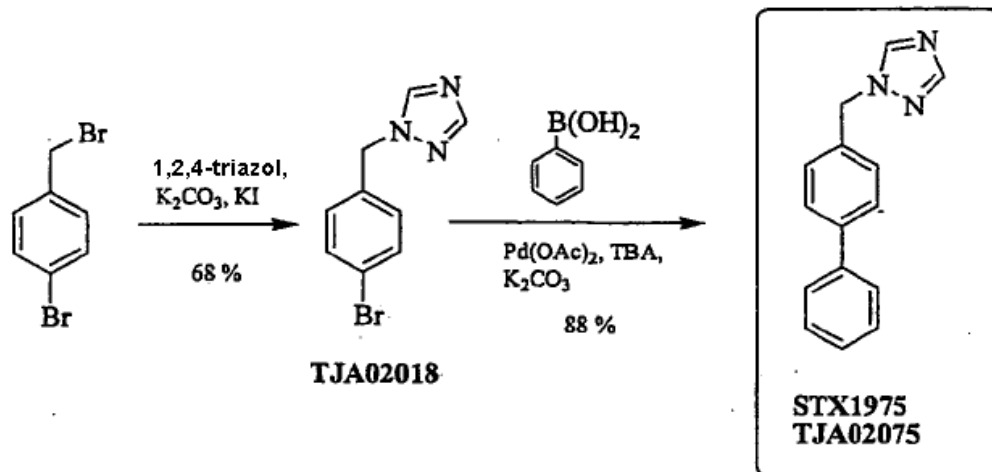
^{13}C -RMN (67,9 MHz, $DMSO-d_6$) δ 52,5 (CH₂), 124,8 (CH), 127,0 (CH), 127,1 (CH), 127,6 (C), 128,2 (CH), 129,0 (CH), 130,0 (CH), 137,7 (C), 138,7 (C), 139,9 (C), 144,9 (CH), 146,1 (C) y 152,4 (CH) (una señal solapante);

HPLC (CH_3CN al 70% en H_2O) $t_r=2,694$ (100%);

CLEM (APCI), m/z 367,25 ($^{37}ClM^+ + H$, 20%), 365,24 ($^{35}ClM^+ + H$, 55%), 288,22 ($^{37}ClM^+ + H - SO_2NH_2$, 30%), 286,20 ($^{35}ClM^+ + H - SO_2NH_2$, 100%);

EMAR (ES^+) calculado para $C_{15}H_{13}ClN_4O_3S$ ($M+H$)⁺ 365,0470, hallado 365,0471.

STX1975



35

1-(4-Bromobencil)-1H-1,2,4-triazol (TJA02018)

40

$C_9H_8BrN_3$ PM 238,08

Se cargaron bromuro de 4-bromobencilo (5,00 g, 20,0 mmol), 1,2,4-triazol (2,07 g, 30,0 mmol), carbonato de potasio (2,76 g, 20,0 mmol), yoduro de potasio (0,190 g, 1,18 mmol) y acetona (100 ml) en un matraz de f.r. Con agitación vigorosa, se puso esta mezcla a reflujo (60°C) durante 24 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se eliminó la acetona a vacío. Se llevaron los residuos a acetato de etilo (50 ml) y se lavaron con agua destilada (50 ml x 2) y

salmuera (50 ml). Se secaron sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un sólido de color amarillo. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (3,24 g, 68%),

5 R_f 0,50 (acetato de etilo).

1H -RMN (270 MHz, $CDCl_3$) δ 5,29 (2H, s, $ArCH_2N$), 7,10-7,13 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, $AA'BB'$), 7,47-7,50 (2H, d, $J = 8,6$ Hz, $AA'BB'$), 7,96 (1H, s, $C_2H_2N_3$) y 8,06 (1H, s, $C_2H_2N_3$);

10 ^{13}C -RMN (67,9 MHz, $CDCl_3$) δ 52,9 (CH_2), 122,9 (C), 129,7 (CH), 132,3 (CH), 133,7 (C), 143,2 (CH) y 152,5 (CH);

HPLC (CH_3CN al 90% en H_2O) $t_r = 2,693$ (100%);

CLEM (APCI), m/z 239,95 ($^{81}BrM^+ + H$, 95%), 237,95 ($^{79}BrM^+ + H$, 100).

15

1-Bifenil-4-metil-1H-(1,2,4)-triazol (TJA02025, STX1975)

$C_{15}H_{13}N_3$ PM 235,28

20 Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA02018 (0,150 g, 0,630 mmol), ácido fenilborónico (0,115 g, 0,945 mmol), carbonato de potasio (0,218 g, 1,58 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,209 g, 0,630 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,003-0,004 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Explorer (150 W, 3 min., $120^\circ C$). Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (25 ml x 3) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. La cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,130 g, 88%),

25

p.f. $160,4-164,2^\circ C$;

30

R_f : 0,44 (acetato de etilo);

1H -RMN (270 MHz, $CDCl_3$) δ 5,37 (2H, s, $ArCH_2N$), 7,31-7,47 (5H, m, ArH), 7,54-7,61 (4H, m, ArH), 7,99 (1H, s, $C_2H_2N_3$) y 8,10 (1H, s, $C_2H_2N_3$);

35

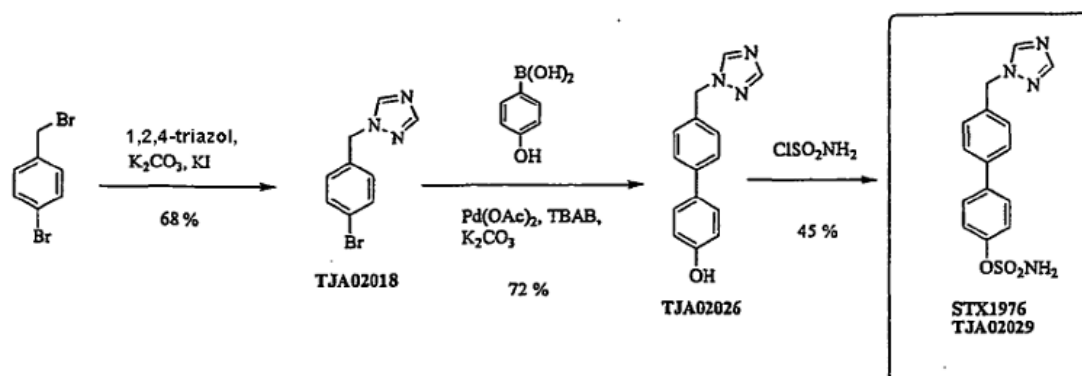
^{13}C -RMN (67,9 MHz, $CDCl_3$) δ 53,4 (CH_2), 127,2 (CH), 127,8 (CH), 127,9 (CH), 128,6 (CH), 129,0 (CH), 133,5 (C), 140,4 (C), 141,8 (C), 143,2 (CH) y 152,4 (CH);

HPLC (CH_3CN al 90% en H_2O) $t_r = 2,414$ (99,30%);

40

CLEM (APCI), m/z 236,06 ($M^+ + H$, 100%);

STX1976

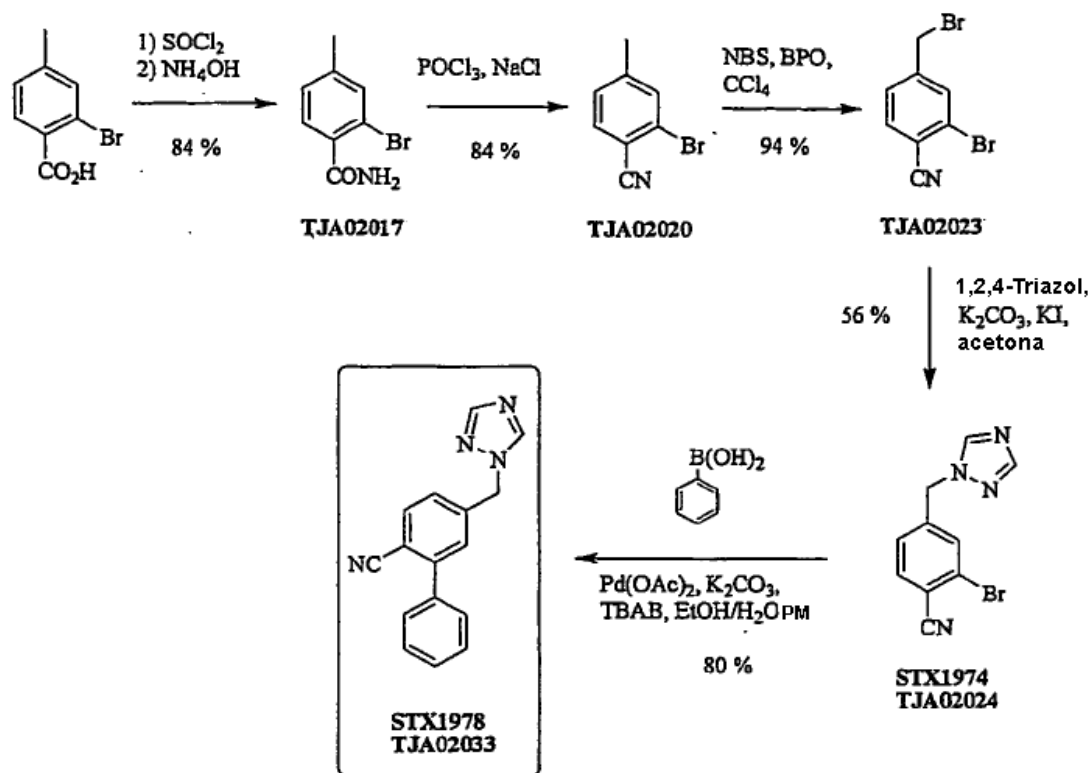


45 4'-(1,2,4)Triazol-1-il-metil-bifenil-4-ol (TJA02026)

$C_{15}H_{13}N_3O$ PM 251,28

- Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA02018 (0,200 g, 0,840 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (0,174 g, 1,26 mmol), carbonato de potasio (0,290 g, 2,10 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,279 g, 0,840 mmol), Pd(OAc)₂ (0,005-0,006 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Explorer. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (25 ml x 3) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, métodos eluyeron el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,151 g, 72%),
- 5
- 10 *R_f*: 0,37 (acetato de etilo);
- ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,42 (2H, s, ArCH₂N), 6,82-6,85 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, AA'BB'), 7,32-7,29 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, AA'BB'), 7,45-7,48 (2H, d, *J*= 8,6 Hz, AA'BB'), 7,54-7,57 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, AA'BB'), 7,99 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,68 (1H, s, C₂H₂N₃) y 9,58 (1H, sa, ArOH);
- 15 HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*= 2,163 (92,21%);
- CLEM (APCI), *m/z* 252,25 (M⁺ + H, 100%).
- 20 Éster 4'-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-bifenil-4-ílico del ácido sulfámico (TJA02029, STX1976)
- C₁₅H₁₄N₄O₃S PM 330,37
- Se transfirió cloruro de sulfamoilo en tolueno (0,30 M, 9,50 ml) a un matraz de f.r. de 10 ml y se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Al enfriar, se formó un sólido de color blanco al que se le añadió N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) para formar una disolución incolora. Se añadió TJA02026 (0,143 g, 0,570 mmol) y se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente bajo N₂ (g) durante 72 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en H₂O destilada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se combinaron las fase orgánicas y se lavaron con H₂O destilada (25 ml x 4) y salmuera (25 ml). Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color blanquecino. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,085 g, 45%),
- 25
- 30 p.f. 169,6-175,0°C;
- 35 *R_f*: 0,28 (diclorometano/acetona 80:20).
- ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,47 (2H, s, ArCH₂N), 7,35-7,39 (4H, dd, *J*= 7,4 y 8,2 Hz, AA'BB'), 7,65-7,76 (4H, dd, *J*= 7,9 y 8,4 Hz, AA'BB'), 8,01 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,07 (2H, sa, ArOSO₂NH₂) y 8,77 (1H, s, C₂H₂N₃);
- 40 ¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ 52,3 (CH₂), 123,3 (CH), 127,6 (CH), 128,6 (CH), 129,1 (CH), 136,3 (C), 138,6 (C), 139,3 (C), 144,9 (CH), 150,3 (C) y 152,4 (CH); HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) *t_r*= 3,000 (99,36%);
- CLEM (APCI), *m/z* 331,05 (M⁺ + H, 100%);
- 45 EMAR (FAB⁺) calculado para C₁₅H₁₄N₄O₃S (M + H)⁺ 331,0859, hallado 331,0858.

STX1978



2-Bromo-4-metilbenzamida (TJA02017)

5 $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrNO}$ PM 214,06

Se cargaron ácido 2-bromo-4-metilbenzoico (5,00 g, 23,3 mmol) y cloruro de tionilo (30 ml) en un matraz de f.r. de 100 ml y se puso a reflujo la mezcla durante 20 h. Entonces se dejó enfriar la reacción y se eliminó el cloruro de tionilo en exceso por medio de un evaporador rotatorio. Se llevaron los residuos resultantes de color marrón oscuro a THF (40 ml) y se añadieron, con agitación, agua amoniacal (35%, 50 ml) que se ha enfriado hasta 0°C. Dejar agitar durante 1 h. Cuidadosamente, se añadió gota a gota $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ conc. hasta que la mezcla había alcanzado pH 3-5. Se eliminó el THF por medio de un evaporador rotatorio y se filtraron los sólidos y se lavaron concienzudamente con H_2O destilada. Tras secar a vacío a 70°C, se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color blanco (4,24 g, 84%),

15 p.f. 173,2-175,8°C;

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 2,35 (3H, s, ArCH_3), 7,20-7,23 (1H, d, $J=8,2$ Hz, ArH), 7,28-7,31 (1H, d, $J=7,7$ Hz, ArH), 7,47 (1H, s, ArH), 7,51 (1H, sa, ArCONH_2) y 7,79 (1H, sa, ArCONH_2);

20 $^{13}\text{C-RMN}$ (67,9 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 20,9 (CH_3), 119,1 (C), 128,6 (CH), 129,0 (CH), 133,5 (CH), 136,9 (C), 141,3 (C) y 169,6 (C=O);

HPLC (CH_3CN al 70% en H_2O) $t_r= 4,446$ (100%);

25 CLEM (APCI), m/z 215,95 ($^{81}\text{BrM}^+ + \text{H}$, 95%), 213,95 ($^{79}\text{BrM}^+ + \text{H}$, 100).

2-Bromo-4-metilbenzonitrilo (TJA02020) $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrN}$ PM 196,04

30 Se cargaron oxiclорuro de fósforo (22,6 ml, 243 mmol), TJA02017 (4,00 g, 18,7 mmol) y cloruro de sodio (2,40 g, 41,1 mmol) en un matraz de f.r. de 100 ml y se puso a reflujo con agitación durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla y se eliminó el oxiclорuro de fósforo en exceso por medio de un evaporador rotatorio. Se vertieron los residuos resultantes de color marrón en agua helada con agitación y se dejaron durante 10 min. Se había formado un

ES 2 404 312 T3

precipitado de color marrón y se recogió por medio de filtración, se lavó concienzudamente con H₂O destilada y se secó a vacío a 70°C. La recristalización (hexano) produjo el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (3,07 g, 84%),

5 p.f. 49,9-51,9°C;

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (3H, s, ArH), 7,18-7,22 (1H, d, *J*= 8,6 Hz, ArH) y 7,49-7,54 (2H, m, ArH);

10 ¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 21,7 (CH₃), 112,8 (C), 117,5 (C), 125,2 (C), 128,6 (CH), 133,8 (CH), 134,1 (CH) y 145,5 (C);

HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) *t*_r= 4,917 (99,75%);

15 CLEM (APCI), *m/z* 198,07 (⁸¹BrM⁺ + H, 100%), 196,07 (⁷⁹BrM⁺ + H, 98%).

2-Bromo-4-(bromometil)benzonitrilo (TJA02023) C₈H₅Br₂N PM 274,94

20 Se cargaron TJA02020 (2,50 g, 12,8 mmol), N-bromosuccinimida (2,73 g, 14,4 mmol), peróxido de bencilo (0,100 g, 0,410 mmol) y tetracloruro de carbono (50 ml) en un matraz de f.r. de 100 ml y se puso a reflujo con agitación durante 4 h. Se dejó enfriar. Se separó la succinimida por filtración y se eliminó el tetracloruro de carbono por medio de un evaporador rotatorio enfriado con nieve carbónica-acetona. Se disolvieron los residuos en diclorometano (50 ml) y se lavaron con H₂O destilada (50 ml x 3) y salmuera (50 ml x 2). Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color amarillo. La cromatografía en columna (hexano/diclorometano 60:40) eluyó el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (3,31 g, 94%) del cual (mediante HPLC) el 23,39% es TJA02020 y el 1,32% es 2-bromo-4-(dibromometil)benzonitrilo.

HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) *t*_r= 4,150 (75,29%);

30 CLEM (APCI), *m/z* 276,06 (M⁺ + H, 40%).

4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-2-bromobenzonitrilo (TJA02024, STX1974)

C₁₀H₇BrN₄ PM 263,09

35 Se cargaron TJA02023 (3,31 g, 12,0 mmol), 1,2,4-triazol (1,24 g, 18,0 mmol), carbonato de potasio (1,66 g, 12,0 mmol), yoduro de potasio (0,117 g, 0,706 mmol) y acetona (50 ml) en un matraz de f.r.. Con agitación vigorosa, se puso esta mezcla a reflujo (60°C) durante 24 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se eliminó la acetona a vacío. Se llevaron los residuos a acetato de etilo (50 ml) y se lavaron con agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color amarillo. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (1,44 g, 56%),

p.f. 95,7-97,6°C;

45 *R*_f 0,30 (acetato de etilo).

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,38 (2H, s, ArCH₂N), 7,23-7,27 (1H, dd, *J*= 1,7 y 8,2 Hz, ArH), 7,53-7,54 (1H, d, *J*= 1,2 Hz, ArH), 7,63-7,66 (1H, d, *J*= 7,9 Hz, ArH), 8,01 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,17 (1H, s, C₂H₂N₃);

50 ¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 52,1 (CH₂), 115,9 (C), 116,8 (C), 126,1 (C), 126,9 (CH), 132,2 (CH), 134,8 (CH), 141,5 (C), 143,7 (CH) y 153,0 (CH);

HPLC (70%) *R*_t 2,425 (100%);

55 CLEM (APCI), *m/z* 265,15 (⁸¹BrM⁺ + H, 95%), 263,15 (⁷⁹BrM⁺ + H, 100).

3-[1,2,4]Triazol-1-ilmetil-bifenil-6-carbonitrilo (TJA02033, STX1978)

C₁₆H₁₂N₉ PM 260,30

60 Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA02024 (0,150 g, 0,570 mmol), ácido fenilborónico (0,104 g, 0,855 mmol), carbonato de potasio (0,198 g, 1,43 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,189 g, 0,570 mmol), Pd(OAc)₂ (0,003-0,004 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Explorer (150 W, 3 min., 120°C). Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (25 ml x 3) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de

color amarillo/marrón. La cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,118 g, 80%),

p.f. 119,3-126,8°C;

5

R_f: 0,49 (acetato de etilo);

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) 5,40 (2H, s, ArCH₂N), 7,24-7,34 (2H, m, ArH), 7,45-7,48 (5H, m, ArH), 7,74-7,77 (1H, d, J= 7,9 Hz, ArH), 8,00 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,17 (1H, s, C₂H₂N₃);

10

¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 52,8 (CH₂), 111,6 (C), 118,2 (C), 126,7 (CH), 128,8 (CH), 128,9 (CH), 129,2 (CH), 129,3 (CH), 134,5 (CH), 137,4 (C), 140,0 (C), 143,6 (CH), 146,7 (C) y 152,8 (CH);

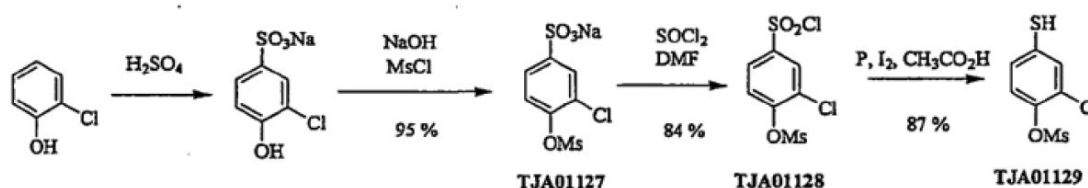
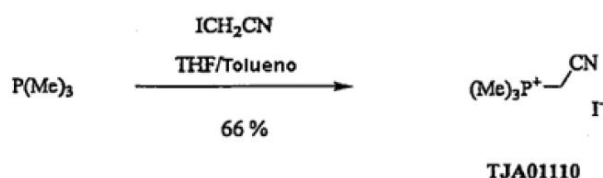
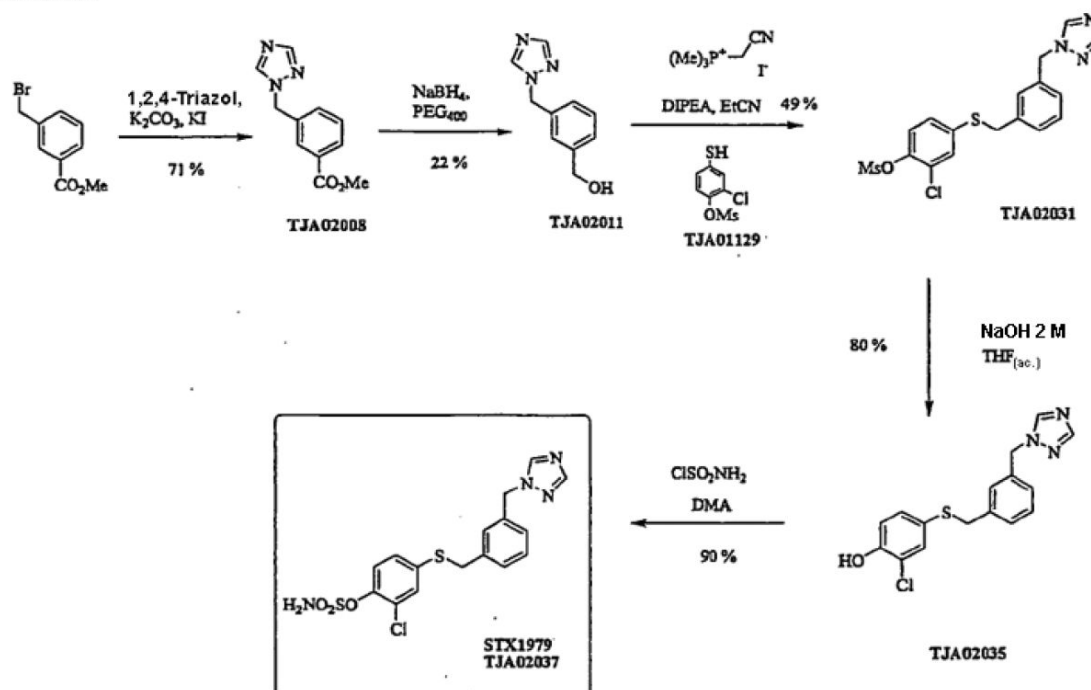
HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) t_r= 3,900 (100%);

15

CLEM (APCI), m/z 261,20 (M⁺ + H, 100%);

EMAR (FAB⁺) calculado para C₁₆H₁₂N₄ (M + H)⁺ 261,1135, hallado 261,1134.

STX1979



20

Yoduro de cianometil-trimetil-fosfonio (TJA01110)

$C_5H_{11}INP$ PM 243,03

5 Se diluyó con tolueno anhidro (40 ml) trimetilfosfina en THF (1 M, 20,0 ml, 20,0 mmol) a 0°C bajo N_2 (g). Se añadió gota a gota yodoacetoneitrilo (1,40 ml, 19,4 mmol) con agitación vigorosa formando un precipitado de color blanco. Se dejó calentar la mezcla hasta t.a. y se dejó agitar durante 40 h. Se filtró la mezcla y se lavó con tolueno para dar un sólido de color blanco que se secó a vacío. La recristalización (acetoneitrilo) proporcionó el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (3,23 g, 66%),

10

1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 2,01-2,06 (9H, d, $J=$ 15,3 Hz, $P(CH_3)_3$), 4,01-4,07 (2H, d, $J=$ 16,4 Hz, PCH_2CN);

^{31}P -RMN (121,5 MHz, $DMSO-d_6$) δ 32,9.

15 Sal de sodio del ácido 3-cloro-4-metanosulfonilo-bencenosulfónico (TJA01127)

$C_7H_6ClNaO_6S_2$ PM 308,69

20 Se disolvieron en agua destilada (50 ml) sal de sodio del ácido 4-hidroxi-3-clorobencenosulfónico (11,53 g, 50,0 mmol) e hidróxido de sodio (2,00 g, 50,0 mmol) y se enfrió la disolución hasta 0°C. Se añadió gota a gota con agitación cloruro de metanosulfonilo (4,25 ml, 55,0 mmol) y entonces se dejó calentar la mezcla hasta temp. ambiente y se dejó durante 2 h. Se añadió salmuera (20 ml) y se dejó reposar la disolución durante 1 h con la formación de sólido cristalino de color blanco. Se filtraron los sólidos, se recristalizaron (salmuera) y se secaron a vacío para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (9,40 g, 61%),

25

p.f. > 250°C;

1H -RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 3,31 (3H, s, $ArOSO_2CH_3$), 7,48-7,51 (1H, d, $J=$ 8,4 Hz, ArH), 7,59-7,62 (1H, dd, $J=$ 2,2 y 8,4 Hz, ArH) y 7,69-7,72 (1H, d, $J=$ 2,2 Hz, ArH);

30

^{13}C -RMN (67,9 MHz, $DMSO-d_6$) δ 39,1 (CH_3), 124,4 (CH), 126,3 (C), 126,5 (CH), 128,3 (CH), 145,3 (C) y 148,8 (C).

Éster 2-cloro-4-clorosulfonil-fenílico del ácido metanosulfónico (TJA01128)

35 $C_7H_6Cl_2O_5S_2$ PM 305,16

40 Se enfrió cloruro de tionilo (30 ml) hasta 0°C. Cautelosamente, con agitación, se añadió TJA01127 (8,60 g, 28,0 mmol) seguido por DMF (0,5 ml). Posteriormente se calentó a reflujo la mezcla de reacción (79°C) durante 1 h (o hasta que el desprendimiento de gas haya cesado) y entonces se enfrió. Se eliminó el cloruro de tionilo a vacío y se llevaron los residuos resultantes de color amarillo a diclorometano (50 ml) y se añadió cuidadosamente agua destilada (50 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color amarillo. La recristalización (diclorometano/hexano) dio el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (7,10 g, 84%),

45 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,37 (3H, s, $ArOSO_2CH_3$), 7,70-7,73 (1H, d, $J=$ 8,8 Hz, ArH), 7,99-8,03 (1H, dd, $J=$ 2,4 y 8,8 Hz, ArH) y 8,19-8,20 (1H, d, $J=$ 2,4 Hz, ArH);

^{13}C -RMN (67,9 MHz, $CDCl_3$) δ 39,6 (CH_3), 125,6 (CH), 127,2 (CH), 128,8 (C), 129,9 (CH), 143,1 (C) y 149,9 (C);

50 HPLC (CH_3CN al 90% en H_2O) $t_r=$ 2,489 (99,62%).

Éster 2-cloro-4-mercapto-fenílico del ácido metanosulfónico (TJA01129)

$C_7H_7ClO_3S_2$ PM 238,71

55

60 Se cargó un matraz de f.r. de 50 ml con polvo de fósforo rojo (0,630 g, 20,5 mmol), yodo (0,035 g, 0,137 mmol) y ácido acético (7 ml). Cautelosamente, se añadió TJA01128 (2,50 g, 8,19 mmol) y entonces se puso la mezcla de reacción a reflujo (118°C) durante 2 h. Se añadió agua destilada (1,5 ml) y se dejó a reflujo la mezcla durante 1 h adicional. Se dejó enfriar la reacción. Se añadieron cloroformo (30 ml) y agua destilada (30 ml). Se separó la fase orgánica y se lavó con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano 50:50) eluyó el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (1,68 g, 87%),

R_f : 0,71 (acetato de etilo);

65

ES 2 404 312 T3

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3,24 (3H, s, ArOSO₂CH₃), 3,56 (1H, s, ArSH), 7,18-7,22 (1H, dd, *J*= 2,3 y 8,5 Hz, ArH), 7,30-7,33 (1H, d, *J*= 8,1 Hz, ArH) y 7,39-7,40 (1H, d, *J*= 2,2 Hz, ArH);

¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 38,7 (CH₃), 125,1 (CH), 127,4 (C), 128,9 (CH), 130,9 (CH), 132,1 (C) y 143,2 (C);

5 HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t*_r= 1,811 (92,46%);

CLEM (APCI), *m/z* 239,01 (³⁷CIM⁻ - H, 10%), 237,01 (³⁵CIM⁻ - H, 30).

10 3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)benzoato de metilo (TJA02008)

C₁₁H₁₁N₃O₂ PM 217,22

15 Se cargaron 3-(bromobencil)benzoato de metilo (5,00 g, 21,8 mmol), 1,2,4-triazol (2,26 g, 32,7 mmol), carbonato de potasio (3,01 g, 21,8 mmol), yoduro de potasio (0,213 g, 1,28 mmol) y acetona (100 ml) en un matraz de f.r. Con agitación vigorosa, se puso esta mezcla a reflujo (60°C) durante 24 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se eliminó la acetona a vacío. Se llevaron los residuos a acetato de etilo (50 ml) y se lavaron con agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un aceite de color amarillo. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó el compuesto del título como un aceite viscoso de

20 color amarillo para dar un sólido cristalino de color amarillo (3,35 g, 71%),

*R*_f 0,42 (acetato de etilo).

25 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 3,86 (3H, s, ArCO₂CH₃), 5,37 (2H, s, ArCH₂N), 7,39-7,44 (2H, m, ArH), 7,93-7,94 (1H, m, ArH), 7,96 (1H, s, C₂H₂N₃), 7,97-8,01 (1H, m, ArH), y 8,09 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 52,4 (CH₃), 53,2 (CH₂), 129,1 (CH), 129,3 (CH), 129,9 (CH), 131,1 (C), 132,5 (CH), 135,1 (C), 143,2 (CH), 152,5 (CH) y 166,5 (C=O); HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t*_r= 2,080 (100%);

30 CLEM (APCI), *m/z* 218,42 (M⁺ + H, 100%).

(3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)fenil)metanol (TJA02011)

C₁₀H₁₁N₃O PM 189,21

35 Se cargó un matraz de f.r. de 25 ml con TJA02008 (0,500 g, 2,36 mmol) y polietilenglicol 400 (6,0 g). Se calentó la mezcla hasta 80°C con agitación hasta que se había formado una disolución. Se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (0,261 g, 6,91 mmol) dando como resultado desprendimiento de gas. Se agitó la mezcla de reacción vigorosamente a 80°C durante 16 h. Se formó un pegamento extremadamente viscoso que se disolvió

40 gradualmente en diclorometano (50 ml) con calentamiento (40°C). Se lavó esta disolución con HCl_(ac.) 1 M (10 ml) y entonces se neutralizó cuidadosamente con bicarbonato de sodio. Se lavó con agua destilada (50 ml x 4) y salmuera (50 ml), se separó y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente a vacío para dejar un aceite viscoso de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 6) eluyó el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (0,101 g, 22%),

45 *R*_f: 0,24 (acetato de etilo);

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 2,53 (1H, sa, ArCH₂OH), 4,66 (2H, s, ArCH₂OH), 5,30 (2H, s, ArCH₂N), 7,14-7,17 (1H, m, ArH), 7,29-7,37 (2H, m, ArH), 7,89 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,00 (1H, s, C₂H₂N₃);

50 ¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 53,6 (CH₂), 64,7 (CH₂), 126,5 (CH), 127,2 (CH), 129,3 (CH), 134,8 (C), 142,2 (C), 143,1 (CH) y 152,2 (CH);

HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) *t*_r= 3,647 (100%);

55 CLEM (APCI), *m/z* 189,75 (M⁺ + H, 100%).

Metanosulfonato de 4-(3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)bencil)tiol-2-clorofenilo (TJA02031)

60 C₁₇H₁₆ClN₃O₃S₂ PM 409,91

Se cargó un matraz de f.r. seco de 5 ml purgado con N_{2(g)} con TJA02011 (0,100 g, 0,529 mmol), TJA01129 (0,189 g, 0,794 mmol), TJA01110 (0,154, 0,635 mmol), diisopropiltilamina (119 µl, 0,687 mmol) y propionitrilo (1,0 ml). Entonces se dejó agitar la mezcla a 93°C. Se dejó enfriar la reacción tras 18 h. Se añadieron diclorometano (20 ml) y

65 agua destilada (20 ml) y se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Se combinaron las

ES 2 404 312 T3

fracciones orgánicas y se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color amarillo. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó el compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo (0,105 g, 49%),

5 *R_f*: 0,55 (acetato de etilo);

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 3,23 (3H, s, ArOSO₂CH₃), 4,07 (2H, s, ArCH₂SAr), 5,30 (2H, s, ArCH₂N), 7,09-7,16 (3H, m, ArH), 7,26-7,34 (4H, m, ArH), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,06 (1H, s, C₂H₂N₃);

10 ¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 38,7 (CH₂), 38,9 (CH₃), 53,3 (CH₂), 124,8 (CH), 127,2 (CH), 128,3 (CH), 129,2 (CH), 129,3 (CH), 129,6 (CH), 131,4 (CH), 135,2 (C), 136,9 (C), 137,6 (C), 143,2 (CH), 143,6 (C) y 152,3 (CH) (una señal solapante);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*= 2,006 (99,32%);

15 CLEM (APCI), *m/z* 412,08 (³⁷CIM⁺ + H, 43%), 410,07 (³⁵CIM⁺ + H, 100).

4-(3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)benciltio)-2-clorofenol (TJA02035)

20 C₁₆H₁₄CIN₃OS PM 331,82

Se disolvió TJA02031 (0,100 g, 0,244 mmol) en THF (2,0 ml) y metanol (2,0 ml) al que se añadió NaOH_(ac.) 2 M (0,61 ml). Se dejó agitar la mezcla a temp. ambiente durante 3 h. Se eliminó el THF a presión reducida y se llevaron los residuos a acetato de etilo (20 ml) y se lavaron con KHSO_{4(ac.)} 2 M (20 ml), agua destilada (20 ml x 2) y salmuera (20 ml). Entonces se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida para dejar un aceite viscoso incoloro. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (0,065 g, 80%) que cristalizó en reposo hasta un sólido cristalino de color blanco, p.f. 131,5-134,9°C;

30 *R_f*: 0,38 (diclorometano/acetona 80:20);

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,08 (2H, s, ArCH₂SAr), 5,38 (2H, s, ArCH₂N), 6,84-6,88 (1H, d, *J*= 8,4 Hz, ArH), 7,07-7,29 (6H, m, ArH), 7,20 (1H, s, ArH), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,63 (1H, s, C₂H₂N₃) y 10,36 (1H, s, ArOH);

35 ¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ 39,1 (CH₂), 52,5 (CH₂), 117,6 (CH), 120,5 (C), 125,4 (C), 127,1 (CH), 128,7 (CH), 129,0 (CH), 129,2 (CH), 131,7 (CH), 132,8 (CH), 136,9 (C), 138,8 (C), 144,8 (CH), 152,3 (CH) y 153,0 (C);

HPLC (CH₃CN al 100% en H₂O) *t_r*= 3,561 (94,57%);

40 CLEM (APCI), *m/z* 334,26 (³⁷CIM⁺ +H, 35%), 332,24 (³⁵CIM⁺ +H, 100).

Sulfamato de 4-(3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benciltio)-2-clorofenilo (TJA02037, STX1979)

C₁₆H₁₅CIN₄O₃S₂ PM 410,03

45 Se transfirió cloruro de sulfamoilo en tolueno (2,76 ml, 0,829 mmol) a un matraz de f.r. de 10 ml y se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Al enfriar, se formó un sólido de color blanco al que se le añadió N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) para formar una solución incolora. Se añadió TJA02035 (0,055 g, 0,166 mmol) y se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente bajo N_{2(g)} durante 20 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en H₂O destilada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se combinaron las fase orgánicas y se lavaron con H₂O destilada (25 ml x 4) y salmuera (25 ml). Se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color blanquecino. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido ceroso de color blanquecino (0,061 g, 90%);

55 *R_f*: 0,45 (diclorometano/acetona 80:20).

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,22 (2H, s, ArSCH₂Ar), 5,39 (2H, s, ArCH₂N), 7,14-7,17 (1H, m, ArH), 7,28-7,40 (5H, m, ArH), 7,52-7,53 (1H, d, *J*= 2,0 Hz, ArH), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,29 (2H, sa, ArOSO₂NH₂) y 8,64 (1H, s, C₂H₂N₃);

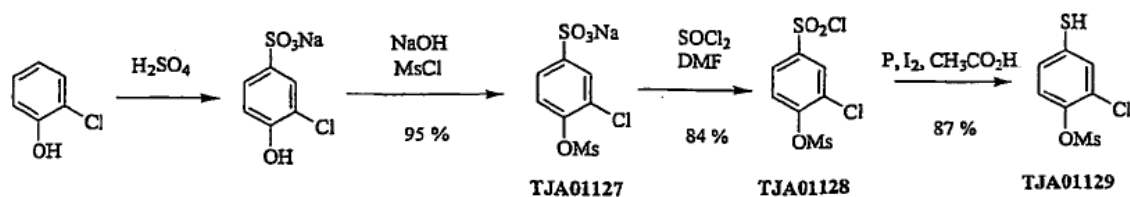
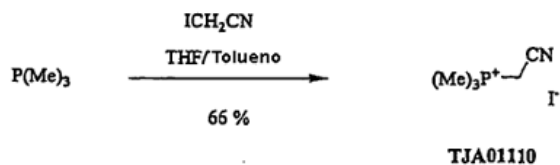
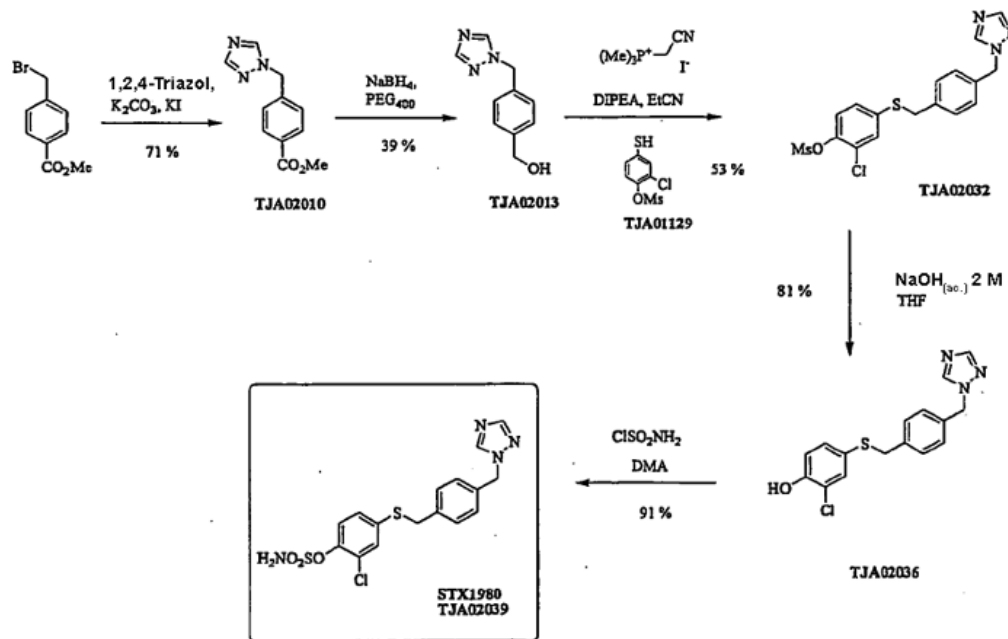
60 ¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ 36,7 (CH₂), 52,4 (CH₂), 124,7 (CH), 127,4 (CH), 127,6 (C), 128,2 (CH), 128,7 (CH), 129,0 (CH), 129,4 (CH), 129,6 (CH), 136,6 (C), 137,2 (C), 138,0 (C), 144,5 (C), 144,8 (CH) y 152,3 (CH);

HPLC (CH₃CN al 100% en H₂O) *t_r*=7,961 (98,96%);

65

CLEM (APCn, m/z 413,40 ($^{37}\text{CIM}^+ + \text{H}$, 35%), 411,39 ($^{35}\text{CIM}^+ + \text{H}$, 100).

STX1980



5

4-((1H-1,2,4-Triazol-1-yl)methyl)metilbenzoato de metilo (TJA02010)

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ PM 217,22

10

Se cargaron 4-(bromomethyl)benzoato de metilo (5,00 g, 21,8 mmol), 1,2,4-triazol (2,26 g, 32,7 mmol), carbonato de potasio (3,01 g, 21,8 mmol), yoduro de potasio (0,213 g, 1,28 mmol) y acetona (100 ml) en un matraz de f.r. Con agitación vigorosa, se puso esta mezcla a reflujo (60°C) durante 24 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se eliminó la acetona a vacío. Se llevaron los residuos a acetato de etilo (50 ml) y se lavaron con agua destilada (50 ml x 2) y salmuera (50 ml). Se secaron sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un sólido de color amarillo. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó el compuesto del título como un sólido cristalino de color amarillo claro (2,77 g, 71%),

15

p.f. 119,2-120°C;

20

R_f 0,38 (acetato de etilo).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (3H, s, ArCO_2CH_3), 5,39 (2H, s, ArCH_2N), 7,26- 7,29 (2H, d, $J = 8,7$ Hz, AA'BB'),

ES 2 404 312 T3

7,97 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,00-8,03 (2H, d, *J*= 8,4 Hz, AA'BB') y 8,10 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 52,4 (CH₃), 53,1 (CH), 127,8 (CH), 130,4 (CH), 130,5 (C), 139,6 (C), 143,4 (CH), 152,3 (CH) y 166,3 (C=O);

5 HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*= 2,181 (100%);

CLEM (APCI), *m/z* 218,23 (M⁺ + H, 100%).

10 (4-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)fenil)metanol (TJA02013)

C₁₀H₁₁N₃O PM 189,21

15 Se cargó un matraz de f.r. de 25 ml con TJA02010 (0,500 g, 2,36 mmol) y polietilenglicol 400 (6,0 g). Se calentó la mezcla hasta 80°C con agitación hasta que se había formado una disolución. Se añadió cuidadosamente borohidruro de sodio (0,261 g, 6,91 mmol) dando como resultado desprendimiento de gas. Se agitó la mezcla de reacción vigorosamente a 80°C durante 16 h. Se formó un pegamento extremadamente viscoso que se disolvió gradualmente en diclorometano (50 ml) con calentamiento (40°C). Se lavó esta disolución con HCl_(ac.) 1 M (10 ml) y entonces se neutralizó cuidadosamente con bicarbonato de sodio. Se lavó con agua destilada (50 ml x 4) y salmuera (50 ml), se separó y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente a vacío para dejar un aceite viscoso de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 6) eluyó el compuesto del título como un aceite viscoso incoloro (0,175 g, 39%),

p.f. 72,9-74,2°C;

25 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 2,26-2,31 (1H, hasta *J*= 5,7 Hz, ArCH₂OH), 4,67-4,69 (2H, d, *J*= 5,7 Hz, ArCH₂OH), 5,31 (2H, s, ArCH₂N), 7,22-7,25 (2H, d, *J*= 7,8 Hz, AA'BB'), 7,35-7,38 (2H, d, *J*= 8,2 Hz, AA'BB'), 7,93 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,01 (1H, s, C₂H₂N₃); ¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 53,4 (CH₂), 64,7 (CH₂), 127,6 (CH), 128,4 (CH), 133,8 (C), 141,8 (C), 143,1 (CH) y 152,2 (CH);

30 HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*= 2,971 (100%);

CLEM (APCI), *m/z* 190,19 (M⁺ + H, 100%).

35 Metanosulfonato de 4-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benciltio)-2-clorofenilo (TJA02032)

C₁₇H₁₆ClN₃O₃S₂ PM 409,91

40 Se cargó un matraz de f.r. seco de 5 ml purgado con N_{2(g)} con TJA02013 (0,100 g, 0,529 mmol), TJA01129 (0,189 g, 0,794 mmol), TJA01175 (0,154, 0,635 mmol), diisopropiletilamina (119 μl, 0,687 mmol) y propionitrilo (1,0 ml). Entonces se dejó agitar la mezcla a 93°C. Tras 20 h, se dejó enfriar la reacción. Se añadieron diclorometano (20 ml) y agua destilada (20 ml) y se separó la fase acuosa y se extrajo con diclorometano (20 ml x 2). Se combinaron las fracciones orgánicas y se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color amarillo. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó el compuesto del título como un aceite viscoso de color amarillo (0,115 g, 53%),

R_f: 0,58 (acetato de etilo);

50 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 3,21 (3H, s, ArOSO₂CH₃), 4,12 (2H, s, ArCH₂SAr), 5,30 (2H, s, ArCH₂N), 7,14-7,32 (7H, m, ArH), 7,96 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,06 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 38,4 (CH₂), 38,8 (CH₃), 53,3 (CH₂), 124,9 (CH), 126,3 (C), 128,4 (CH), 128,9 (CH), 129,6 (CH), 131,0 (CH), 134,1 (C), 137,0 (C), 137,1 (C), 143,2 (CH), 143,5 (C) y 152,3 (CH);

55 HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*= 1,986 (97,35%);

CLEM (APCI), *m/z* 412,27 (³⁷CIM⁺ + H, 35%), 410,26 (³⁵CIM⁺ + H, 100).

60 4-(4-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)benciltio)-2-clorofenol (TJA02036)

C₁₆H₁₄ClN₃OS PM 331,82

65 Se disolvió TJA02032 (0,100 g, 0,244 mmol) en THF (2,0 ml) y metanol (2,0 ml) al que se le añadió NaOH_(ac.) 2 M (0,61 ml). Se dejó agitar la mezcla a temp. ambiente durante 2 h. Se eliminó el THF a presión reducida y se llevaron los residuos a acetato de etilo (20 ml) y se lavaron con KHSO_{4(ac.)} 2 M (20 ml), agua destilada (20 ml x 2) y salmuera

ES 2 404 312 T3

(20 ml). Entonces se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida para dejar un aceite viscoso incoloro. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,066 g, 81%),

5 p.f. 133,4-135,7°C;

R_f: 0,35 (diclorometano/acetona 80:20);

10 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,09 (2H, s, ArCH₂SAr), 5,37 (2H, s, ArCH₂N), 6,85-6,88 (1H, d, *J*= 8,4 Hz, ArH), 7,09-7,13 (1H, dd, *J*= 2,2 y 8,4 Hz, ArH), 7,15-7,25 (4H, dd, *J*= 8,2 y 16,8 Hz, AA'BB'), 7,28-7,29 (1H, d, *J*= 2,2 Hz, ArH), 7,97 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,63 (1H, s, C₂H₂N₃) y 10,34 (1H, s, ArOH);

15 ¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ 39,0 (CH₂), 52,3 (CH₂), 117,6 (CH), 120,5 (C), 125,5 (C), 128,4 (CH), 129,6 (CH), 131,6 (CH), 132,7 (CH), 135,6 (C), 138,1 (C), 144,8 (CH), 152,3 (CH) y 152,9 (C);

HPLC (CH₃CN al 100% en H₂O) *t_r*= 3,527 (93,93%);

CLEM (APCI), *m/z* 334,26 (³⁷CIM⁺+H, 35%), 332,31 (³⁵CIM⁺+H, 100).

20 Sulfamato 4-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)encilio)-2-clorofenilo (TJA02039, STX1980)

C₁₆H₁₅ClN₄O₃S₂ PM 410,03

25 Se transfirió cloruro de sulfamoilo en tolueno (3,01 ml, 0,904 mmol) a un matraz de f.r. de 10 ml y se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Al enfriar, se formó un sólido de color blanco al que se le añadió N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) para formar una solución incolora: Se añadió TJA02036 (0,060 g, 0,181 mmol) y se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente bajo N₂ (g) durante 20 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en H₂O destilada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se combinaron las fase orgánicas y se lavaron con H₂O destilada (25 ml x 4) y salmuera (25 ml). Se secaron sobre Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color blanquecino. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido ceroso de color blanquecino (0,067 g, 91%);

p.f. 128,1-132,5°C;

35 *R_f*: 0,31 (diclorometano/acetona 80:20).

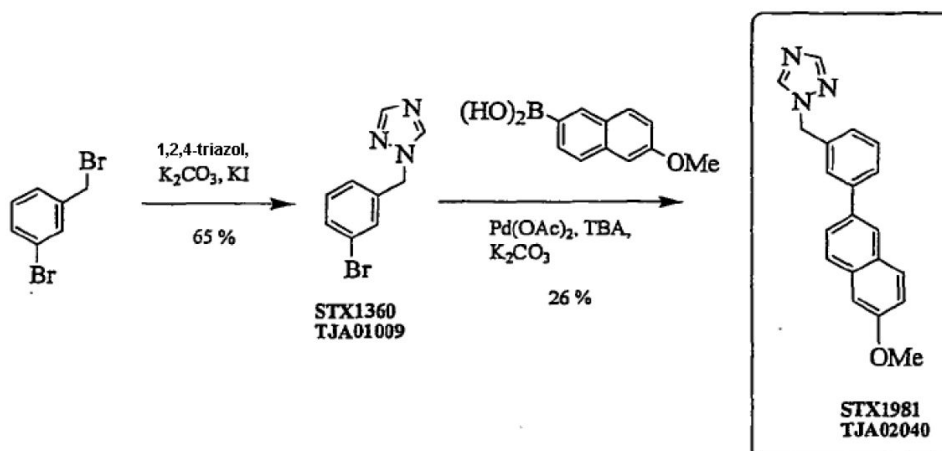
40 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,30 (2H, s, ArSCH₂Ar), 5,38 (2H, s, ArCH₂N), 7,20-7,22 (2H, d, *J*=8,2 Hz, ArH), 7,37 (3H, m, ArH), 7,40 (1H, s, ArH), 7,54 (1H, s, ArH) 7,97 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,27 (2H, sa, ArOSO₂NH₂) y 8,65 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ 36,3 (CH₂), 52,9 (CH₂), 124,7 (CH), 127,6 (C), 128,0 (CH), 128,5 (CH), 129,4 (CH), 129,7 (CH), 135,9 (C), 136,6 (C), 137,3 (C), 144,4 (C), 144,8 (CH) y 152,3 (CH);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*=3,246 (100%);

45 CLEM (APCI), *m/z* 413,15 (³⁷CIM⁺ + H, 42%), 411,14 (³⁵CIM⁺ + H, 100).

STX1981



1-(3-(2-Metoxinaftalen-6-il)encil)-1H-1,2,4-triazol (TJA02040, STX1981)

5 $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$ PM 315,37

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01009 (0,150 g, 0,630 mmol), 6-metoxi-2-naftaleno (0,153 g, 0,756 mmol), carbonato de potasio (0,218 g, 1,58 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,209 g, 0,630 mmol), Pd(OAc)₂ (0,004-0,005 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Explorer. Tras un tiempo de ejecución de 5 min. a 150°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (25 ml x 3) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. La cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,051 g, 26%),

15 p.f. 133,5-134,1°C;

R_f: 0,52 (acetato de etilo);

20 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 3,93 (3H, s, ArOCH₃), 5,42 (2H, s, ArCH₂N), 7,15-7,24 (3H, m, ArH), 7,44-7,50 (1H, t, *J*= 7,7 Hz, ArH), 7,58-7,69 (3H, m, ArH), 7,76-7,81 (2H, dd, *J*= 5,0 y 8,4 Hz, ArH), 7,92-7,93 (1H, d, *J*= 1,2 Hz, ArH), 8,00 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,12 (1H, s, C₂H₂N₃);

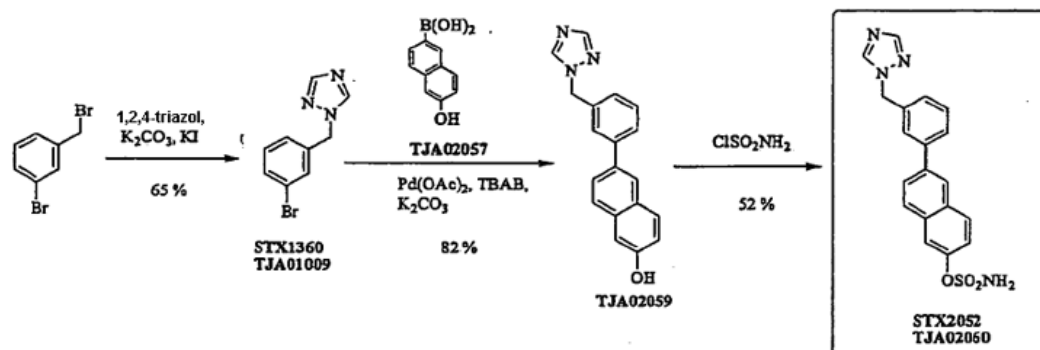
25 ¹³C-RMN (67,9 MHz, CDCl₃) δ 53,8 (CH₂), 55,4 (CH₃), 105,6 (CH), 119,4 (CH), 125,9 (CH), 126,7 (CH), 127,0 (CH), 127,5 (CH), 127,7 (CH), 129,1 (C), 129,7 (CH), 129,8 (CH), 134,0 (C), 135,2 (C), 135,5 (C), 142,3 (C), 143,2 (CH), 152,4 (CH) y 158,0 (C) (una señal solapante);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*= 3,674 (98,77%);

30 CLEM (APCI), *m/z* 316,25 (M⁺ + H, 100%);

EMAR (FAB⁺) calculado para C₂₀H₁₇N₃O (M + H)⁺ 316,1444, hallado 316,1447.

STX2052



6-(3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)fenil)naftalen-2-ol (TJA02059)

5 $C_{19}H_{15}N_3O$ PM 301,34

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01009 (0,150 g, 0,630 mmol), TJA02057 (0,178 g, 0,945 mmol), carbonato de potasio (0,218 g, 1,58 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,209 g, 0,630 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,004-0,005 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Explorer. Tras un tiempo de ejecución de 10 min. a $150^\circ C$, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (25 ml x 3) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre $MgSO_4$, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) que eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,155 g, 82%),

15 *R_f*: 0,51 (acetato de etilo);

1H -RMN (270 MHz, $DMSO-d_6$) δ 5,50 (2H, s, $ArCH_2N$), 7,10-7,14 (2H, m, ArH), 7,23-7,26 (1H, d, $J = 7,7$ Hz, ArH), 7,44-7,50 (1H, t, $J = 7,7$ Hz, ArH), 7,66-7,86 (5H, m, ArH), 8,00 (1H, s, $C_2H_2N_3$), 8,05 (1H, s, ArH), 8,72 (1H, s, $C_2H_2N_3$) y 9,85 (1H, sa, ArOH);

^{13}C -RMN (67,9 MHz, $DMSO-d_6$) δ 52,7 (CH_2), 109,0 (CH), 119,7 (CH), 125,7 (CH), 125,8 (CH), 126,8 (CH), 126,9 (CH), 127,1 (CH), 127,3 (CH), 128,5 (C), 129,9 (CH), 130,4 (CH), 134,4 (C), 134,5 (C), 137,5 (C), 141,2 (C), 144,9 (CH), 152,3. (CH) y 156,2 (C);

25 HPLC (CH_3CN al 90% en H_2O) $t_r = 3,136$ (97,81%);

CLEM (APCI), m/z 300,38 ($M^+ - H$, 100%).

30 Sulfamato de 2-(3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)naftalen-6-ilo (TJA02060, STX2052)

$C_{19}H_{16}N_4O_3S$ PM 380,42

Se transfirió cloruro de sulfamoilo en tolueno (5,53 ml, 1,66 mmol) a un matraz de f.r. de 10 ml y se eliminó el disolvente a vacío a $30^\circ C$. Al enfriar, se formó un sólido de color blanco al que se le añadió N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) para formar una solución incolora. Se añadió TJA02059 (0,100 g, 0,332 mmol) y se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente bajo $N_2(g)$ durante 18 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en H_2O destilada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se combinaron las fase orgánicas y se lavaron con H_2O destilada (25 ml x 4) y salmuera (25 ml). Se secaron sobre $MgSO_4$ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color blanquecino. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,066 g, 52%),

p.f. $172,5-177,6^\circ C$;

45 *R_f*: 0,26 (diclorometano/acetona 80:20).

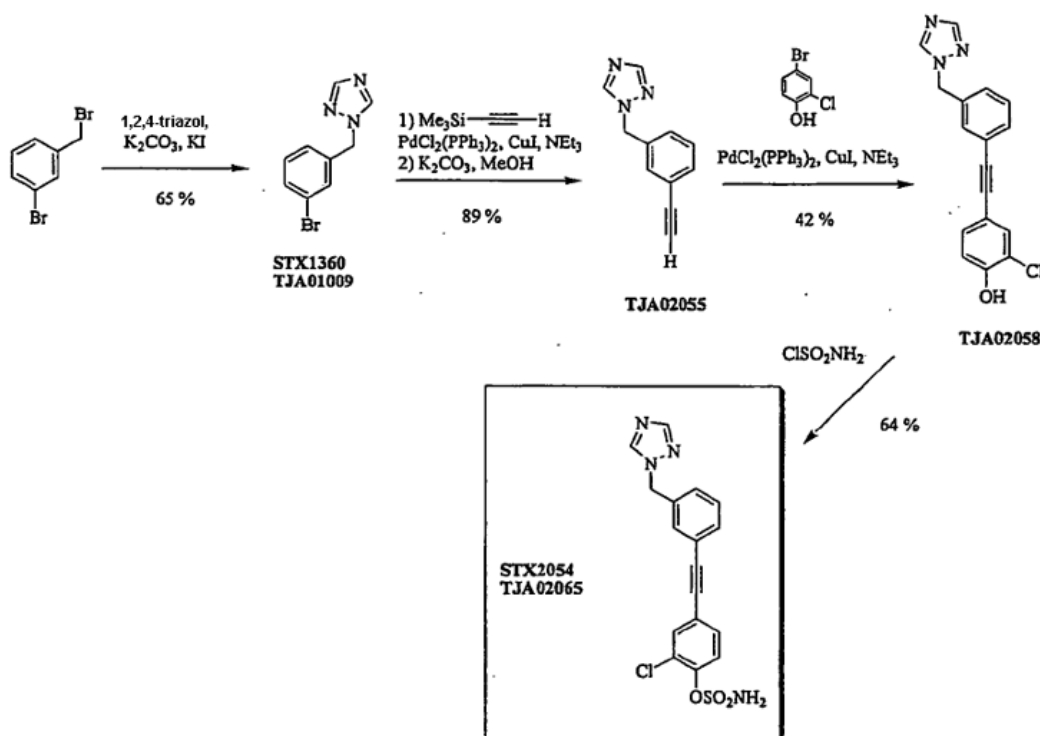
1H -RMN (270 MHz, $DMSO-d_6$) δ 5,53 (2H, s, $ArCH_2N$), 7,29-7,31 (1H, d, $J = 7,4$ Hz, ArH), 7,46-7,51 (2H, m, ArH), 7,78-7,91 (4H, dd, $J = 9,2$ y $25,4$ Hz, ArH), 8,01 (1H, $C_2H_2N_3$), 8,07-8,11 (4H, m, ArH y $ArOSO_2NH_2$), 8,28 (1H, s, ArH) y 8,75 (1H, s, $C_2H_2N_3$);

^{13}C -RMN (67,9 MHz, DMSO- d_6) δ 52,7 (CH₂), 119,6 (CH), 122,7 (CH), 125,7 (CH), 126,4 (CH), 127,2 (CH), 127,2 (CH), 127,8 (CH), 129,1 (CH), 130,0 (CH), 130,7 (CH), 132,2 (C), 133,1 (C), 137,7 (C), 137,8 (C), 140,5 (C), 144,9 (CH), 148,5 (C) y 152,4 (CH);

5

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) t_r = 8,729 (100%);

CLEM (APCI), m/z 379,47 (M⁻ H, 100%).

STX2054

10

1-(3-Etinilbencil)-1H-1,2,4-triazol (TJA02055)

C₁₁H₉N₃ PM 183,21

15

Se purgó un matraz de f.r. de 25 ml seco equipado con un condensador con N₂(g) y se cargó con TJA01009 (0,250 g, 1,05 mmol), trimetilsililacetileno (174 μ l, 1,26 mmol), yoduro de cobre (0,006 g, al 3% en moles), PdCl₂(PPh₃)₂ (0,022 g, al 3% en moles), NEt₃ (3 ml) y THF anhidro (10 ml). Entonces se evacuó el recipiente de reacción y se rellenoó con N₂(g) tres veces. Se calentó la reacción a reflujo durante 20 h, entonces se dejó enfriar y se eliminó el THF a presión reducida. Se disolvieron los residuos en EtOAc y se filtraron a través de un lecho de sílice. Se eliminó el disolvente a presión reducida y se disolvieron los residuos de color amarillo (HPLC (CH₃CN al 100% en H₂O) t_r = 7,161 (90,61%);

20

CLEM (APCD, m/z 256,35 (M⁺ + H, 100%))

25

en MeOH (5 ml) y se añadió carbonato de potasio (0,174 g, 1,26 mmol) y la mezcla se volvió de color marrón. Se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se disolvieron los residuos de color marrón oscuro en EtOAc (30 ml) y se lavaron con agua destilada (30 ml x 2) y salmuera (30 ml). Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar residuos de color marrón. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó el compuesto del título como un aceite de color naranja/rojo (0,171 g, 89%),

30

R_f : 0,60 (acetato de etilo).

^1H -RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 3,08 (1H, s, ArCCH), 5,30 (2H, s, ArCH₂N), 7,17-7,38 (3H, m, ArH), 7,43-7,46 (1H, d, J = 7,7 Hz, ArH), 7,96 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,07 (1H, s, C₂H₂N₃);

35

ES 2 404 312 T3

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) t_r = 3,796 (87,54%);

CLEM (APCI), m/z 184,02 ($M^+ + H$, 100%).

5 4-(2-(3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)fenil)etnil)-2-clorofenol (TJA02058)

C₁₇H₁₂ClN₃O PM 309,75

10 Se purgó un matraz de f.r. de 10 ml seco equipado con un condensador con N_{2(g)} y se cargó con TJA02055 (0,100 g, 0,546 mmol), 4-bromo-2-clorofenol (0,136 g, 0,655 mmol), yoduro de cobre (0,003 g, al 3% en moles), PdCh(PPh₃)₂ (0,011 g, al 3% en moles), NEt₃ (1 ml) y THF anhidro (5 ml). Entonces se evacuó el recipiente de reacción y se rellenoó con N_{2(g)} tres veces. Se calentó la reacción a reflujo durante 22 h, entonces se dejó enfriar y se eliminó el THF a presión reducida. Se disolvieron los residuos en EtOAc (30 ml) y se lavaron con agua destilada (30 ml x 2) y salmuera (30 ml). Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida para dar residuos de color marrón. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó el compuesto del título como un sólido de color

15 amarillo (0,071 g, 42%),

R_f : 0,55 (acetato de etilo).

20 ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 5,31 (2H, s, ArCH₂N), 6,47 (1H, sa, ArOH), 6,96-6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz, ArH), 7,19-7,69 (6H, m, ArH), 7,99 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,09 (1H, s, C₂H₂N₃);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) t_r =2,814 (95,24%);

25 CLEM (APCI), m/z 310,33 (37CIM⁻ H, 30%), 308,31 (³⁵CIM⁻ H, 100).

Sulfamato de 4-(2-(3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)etnil)-2-clorofenilo (TJA02065, STX2054)

C₁₇H₁₃ClN₄O₃S PM 388,83

30 Se transfirió cloruro de sulfamoilo en tolueno (1,75 ml, 1,05 mmol) a un matraz de f.r. de 10 ml y se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Al enfriar, se formó un sólido de color blanco al que se le añadió *N,N*-dimetilacetamida (1,5 ml) para formar una disolución incolora. Se añadió TJA02058 (0,065 g, 0,210 mmol) y se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente bajo N_{2(g)} durante 18 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en H₂O

35 destilada (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con H₂O destilada (25 ml x 4) y salmuera (25 ml). Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color blanquecino. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,053 g, 64%),

40 p.f. 172,5-177,6°C;

R_f : 0,36 (diclorometano/acetona 80:20).

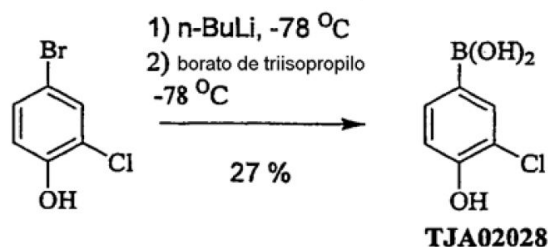
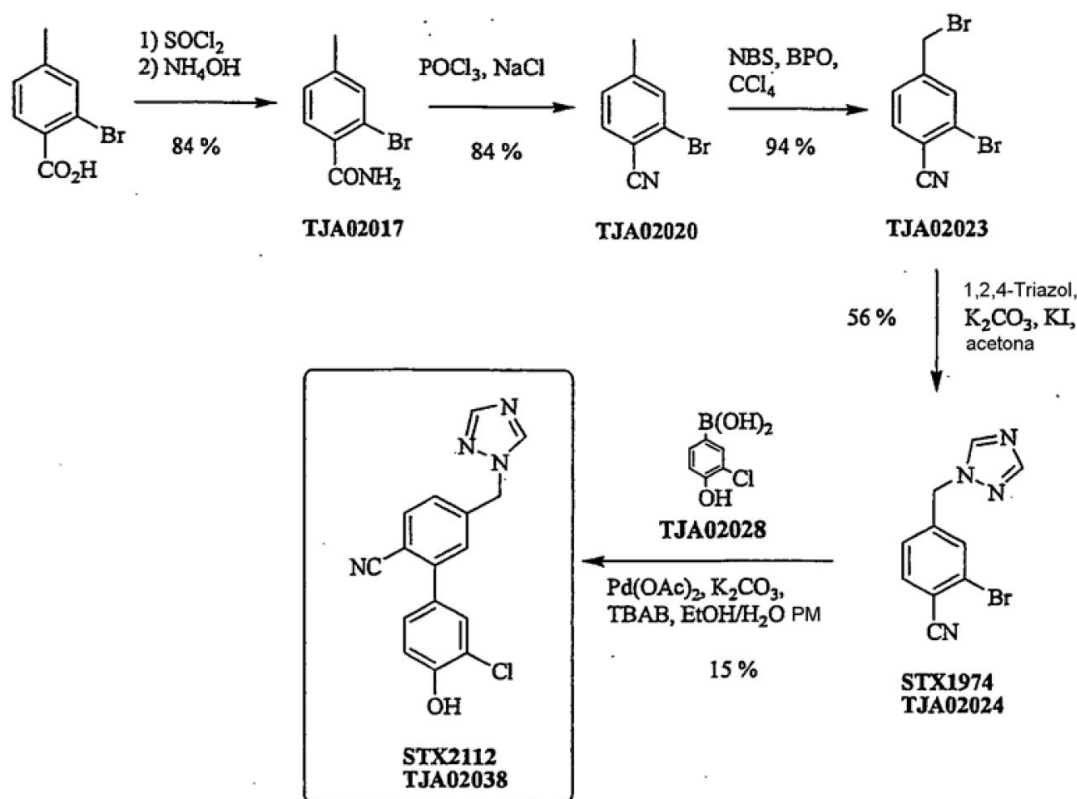
45 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,46 (2H, s, ArCH₂N), 7,35-7,61 (6H, m, ArH), 7,84 (1H, s, ArH), 8,02 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,41 (2H, bis, ArOSO₂NH₂) y 8,71 (1H, s, C₂H₂N₃);

¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ 52,1 (CH₂), 88,0 (C), 90,8 (C), 122,0 (C), 122,5 (C), 124,6 (CH), 127,4 (C), 129,4 (CH), 129,8 (CH), 131,4 (CH), 131,6 (CH), 132,1 (CH), 133,7 (CH), 137,6 (C), 145,0 (CH), 146,9 (C) y 152,5 (CH);

50 HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) t_r =2,802 (97,73%);

CLEM (APCI), m/z 391,18 (³⁷CIM⁺ + H, 35%), 389,16 (³⁵CIM⁺ + H, 100).

STX2112



Ácido 3-cloro-4-hidroxifenilborónico (TJA02028)

5 $\text{C}_6\text{H}_6\text{BClO}_3$ PM 172,37

Se cargó un matraz de f.r. seco de 250 ml con 4-bromo-2-clorofenol (5,00 g, 24,1 mmol) y se purgó con N_2 (g). Se añadió con agitación THF anhidro (100 ml) y se enfrió el recipiente hasta -78°C (baño de acetona/nieve carbónica). Tras 30 minutos, se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$, 2,3 M en hexanos, (12,9 ml, 28,9 mmol) a lo largo de 20 min. Se dejó agitar la reacción durante 1 h. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (6,65 ml, 28,9 mmol) con la reacción todavía a -78°C . Tras 15 min. de agitación a esta temperatura, se retiró el baño de acetona/nieve carbónica. A aproximadamente 0°C , se añadió $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 2 M (5 ml) y se dejó agitar la reacción durante 15 min. adicionales. Se eliminó el THF a vacío y se llevaron los residuos a acetato de etilo (50 ml). Se añadió H_2O destilada (50 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 2). Se combinaron las porciones orgánicas y se lavó con $\text{Na}_2\text{CO}_{3(\text{ac.})}$ sat. Se separó la fase acuosa y se trató con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 2 M hasta que el pH era de aproximadamente 4. Entonces se extrajo ésta con acetato de etilo (50 ml x 2). Entonces se secaron las porciones orgánicas sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente. Se recogieron los residuos de color marrón resultantes en un mínimo de acetato de etilo (2-3 ml) y se añadieron gota a gota a hexano (50 ml) con agitación. Se filtró el precipitado de color marrón para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón (1,11 g, 27%).

20 $^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6,89-6,92 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,52-7,56 (1H, dd, $J = 1,8$ & 7,9 Hz, ArH), 7,72-7,73 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, ArH), 7,98 (2H, s, ArB(OH)_2) y 10,33 (1H, s, ArOH);

HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) t_r=3,447 (96,77%);

CLEM (APCI), m/z 172,86 (³⁷CIM⁻ - H, 28%), 171,10 (³⁵CIM⁻ - H, 55), 126,78 ((³⁵CIM⁻-H) -B(OH)₂, 100).

5 4'-Hidroxi-3'-cloro-3-[12,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-6-carbonitrilo (TJA02038, STX2112)

C₁₆H₁₁CIN₄O PM 310,74

10 Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01024 (0,150 g, 0,570 mmol), TJA02028 (0,147 g, 0,855 mmol), carbonato de potasio (0,198 g, 1,43 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,189 g, 0,570 mmol), Pd(OAc)₂ (0,003-0,004 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Explorer. Tras un tiempo de ejecución de 5 min. a 150°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (25 ml x 3) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar un sólido de color blanco (0,074 g). La recrystalización (diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,026 g, 13%),

20 p.f. 186,2-188,9°C;

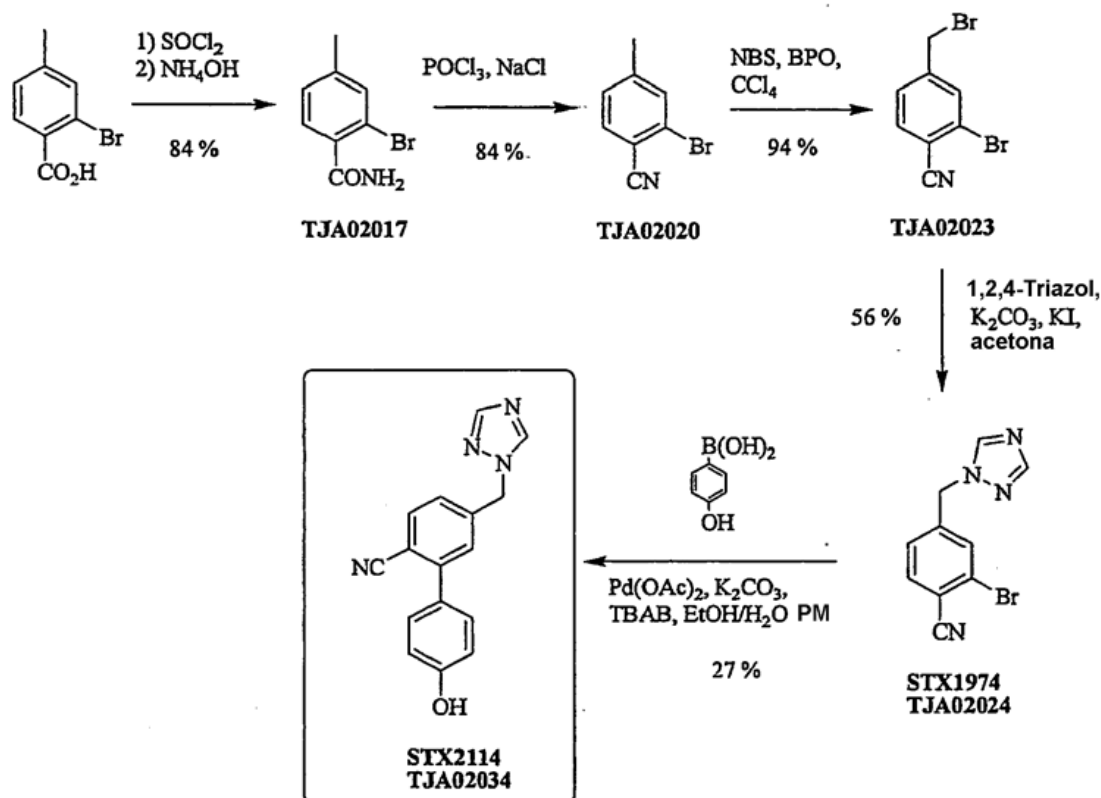
R_f: 0,44 (acetato de etilo);

25 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,56 (2H, s, ArCH₂N), 7,09-7,12 (1H, d, J= 8,4 Hz, ArH), 7,33-7,37 (2H, m, ArH), 7,52 (1H, s, ArH), 7,55-7,56 (1H, d, J= 2,2 Hz, ArH), 7,90-7,92 (1H, d, J=7,9 Hz, ArH), 8,03 (1H, s, C₂H₂N₃) y 10,67 (1H, sa, ArOH);

HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) t_r= 3,774 (97,17%);

30 CLEM (APCI), m/z 311,08 (³⁷CIM⁻ - H, 30%), 309,13 (³⁵CIM⁻ - H, 100).

STX2114



4'-Hidroxi-3'-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-6-carbonitrilo (TJA02034, STX2114)

C₁₆H₁₂N₄O PM 276,29

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA02024 (0,150 g, 0,570 mmol), ácido 4-hidroxifenilborónico (0,118 g, 0,855 mmol), carbonato de potasio (0,198 g, 1,43 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,189 g, 0,570 mmol), Pd(OAc)₂ (0,003-0,004 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Explorer (150 W, 3 min., 120°C). Se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (25 ml x 3) y salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. La cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) eluyó un sólido de color blanco (0,102 g, 65%). La precipitación en MeOH/CHCl₃ dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,085 g, 54%) p.f. 211,2-212,7°C;

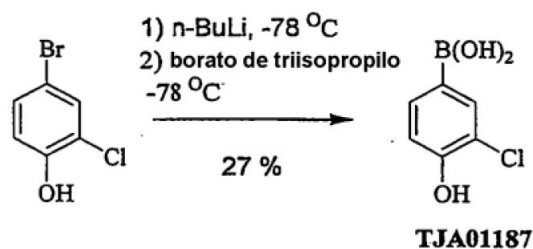
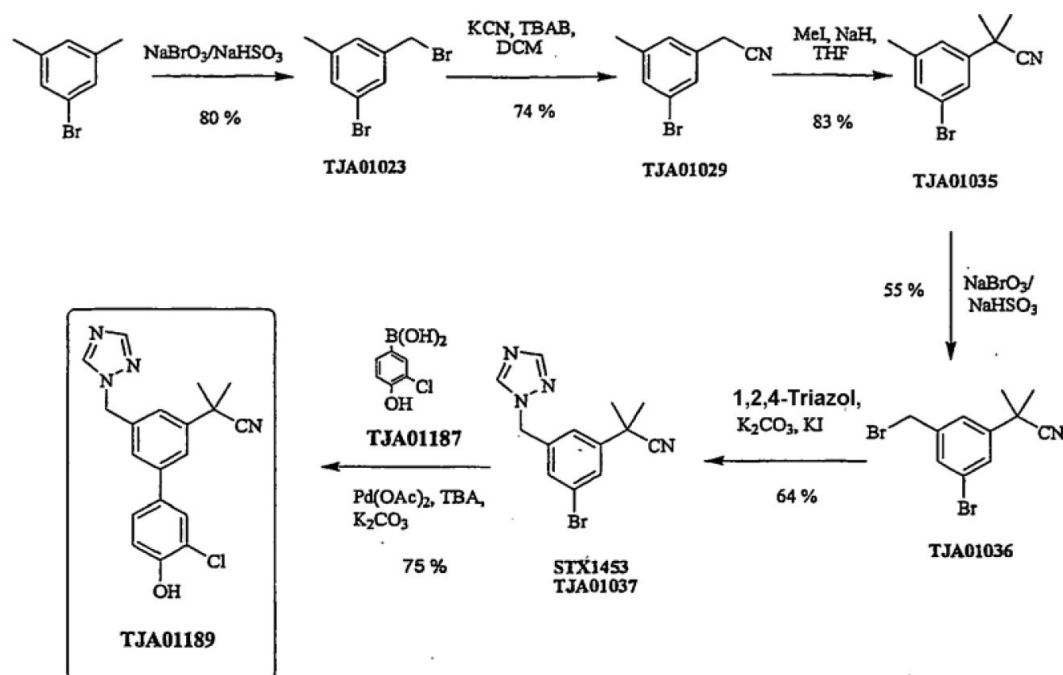
R_f: 0,42 (acetato de etilo);

¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) 5,62 (2H, s, ArCH₂N), 6,88-6,92 (2H, d, J= 8,6 Hz, AA'BB'), 7,31-7,33 (1h, d, J= 8,2 Hz, ArH), 7,37-7,39 (2H, d, J= 8,5 Hz, AA'BB'), 7,45 (1H, s, ArH), 7,87-7,90 (1H, d, J= 7,9 Hz, ArH), 8,02 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,17 (1H, s, C₂H₂N₃) y 9,87 (1H, s, ArOH);

¹³C-RMN (69.5.5 MHz, DMSO-d₆) δ 52,0 (CH₂), 109,8 (C), 116,1 (CH), 119,2 (C), 127,0 (CH), 128,6 (C), 129,6 (CH), 130,5 (CH), 134,8 (CH), 142,4 (C), 145,3 (CH), 145,5 (C), 152,6 (CH) y 158,8 (C);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) t_r= 1,683 (98,59%);CLEM (APCI), m/z 277,32 (M⁺ + H, 100%);

25

TJA01189

Ácido 3-cloro-4-hidroxifenilborónico (TJA01187)

C₆H₆BClO₃ PM 172,37

5 Se cargó un matraz de f.r. seco de 250 ml con 4-bromo-2-clorofenol (5,00 g, 24,1 mmol) y se purgó con N₂ (g). Se añadió con agitación THF anhidro (100 ml) y se enfrió el recipiente hasta -78°C (baño de acetona/nieve carbónica). Tras 30 minutos, se añadió gota a gota n-BuLi, 2,3 M en hexanos, (12,9 ml, 28,9 mmol) a lo largo de 20 min. Se dejó agitar la reacción durante 1 h. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (6,65 ml, 28,9 mmol) con la reacción todavía a -78°C. Tras 15 min. de agitación a esta temperatura, se retiró el baño de acetona/nieve carbónica. A aproximadamente 0°C, se añadió HCl_(ac.) 2 M (5 ml) y se dejó agitar la reacción durante 15 min. adicionales. Se eliminó el THF a vacío y se llevaron los residuos a acetato de etilo (50 ml). Se añadió H₂O destilada (50 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 2). Se combinaron las porciones orgánicas y se lavaron con Na₂CO_{3(ac.)} sat. Se separó la fase acuosa y se trató con HCl_(ac.) 2 M hasta que el pH era de aproximadamente 4. Entonces se extrajo ésta con acetato de etilo (50 ml x 2). Entonces se secaron las porciones orgánicas sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente. Se recogieron los residuos de color marrón resultantes en un mínimo de acetato de etilo (2-3 ml) y se añadieron gota a gota a hexano (50 ml) con agitación. Se filtró el precipitado de color marrón para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón (1,11 g, 27%).

20 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 6,89-6,92 (1H, d, J= 8,2 Hz, ArH), 7,52-7,56 (1H, dd, J= 1,8 y 7,9 Hz, ArH), 7,72-7,73 (1H, d, J= 1,5 Hz, ArH), 7,98 (2H, s, ArB(OH)₂) y 10,33 (1H, s, ArOH);

HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) t_r= 3,447 (96,77%);

CLEM (APCI), m/z 172,86 (³⁷CIM⁻ - H, 28%), 171,10 (³⁵CIM⁻ - H, 55), 126,78 ((³⁵CIM⁺ - H) - B(OH)₂, 100).

25 2-(4'-Hidroxi-3-cloro-5-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-3-il)-2-metil-propionitrilo (TJA01189)

C₁₉H₁₇CIN₄O PM 352,82

30 Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01037 (0,200 g, 0,656 mmol), TJA01187 (0,136 g, 0,787 mmol), carbonato de potasio (0,227 g, 1,64 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,218 g, 0,656 mmol), Pd(OAc)₂ (0,004-0,005 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación previa) en un microondas CEM Explorer. Tras un tiempo de ejecución de 5 min. a 150°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4) para dar un sólido de color blanco (0,074 g). La recristalización (diclorometano) dio el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,175 g, 75%),

40 R_f: 0,19 (acetato de etilo).

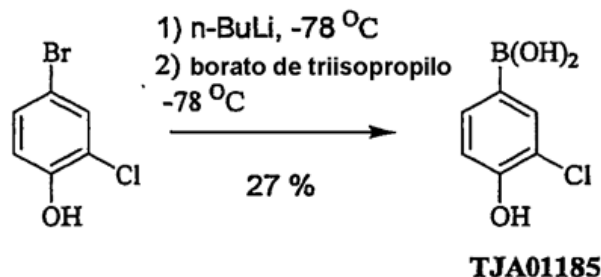
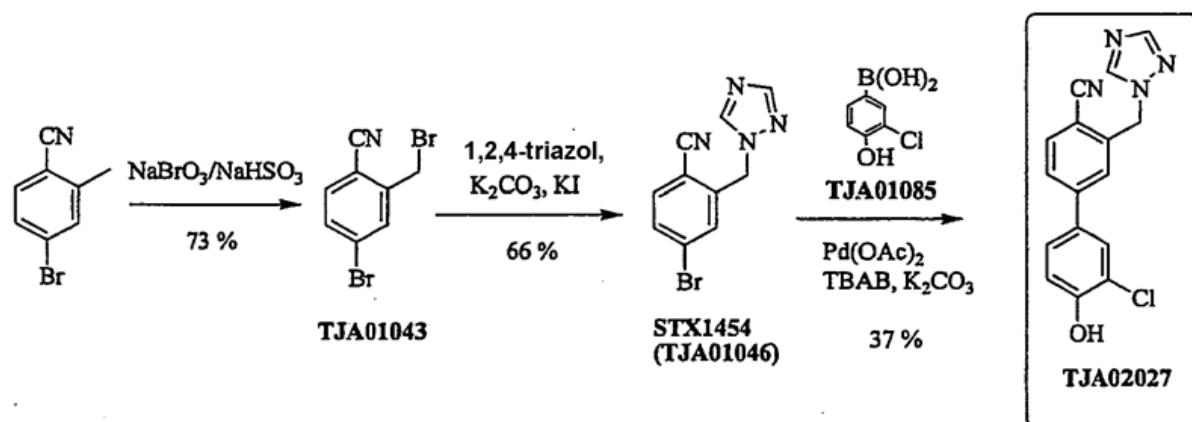
¹H-RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 1,72 (6H, s, ArC(CH₃)₂CN), 5,49 (2H, s, ArCH₂N), 7,05-7,08 (1H, d, J= 8,4 Hz, ArH), 7,42-7,51 (3H, m, ArH), 7,64-7,68 (2H, m, ArH), 8,02 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,73 (1H, s, C₂H₂N₃) y 10,44 (1H, s, ArOH);

45 ¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-d₆) δ 28,8 (CH₃), 37,4 (C), 52,5 (CH₂), 117,6 (CH), 120,9 (C), 123,1 (CH), 124,1 (CH), 125,1 (CH), 125,9 (CH), 127,1 (CH), 128,6 (CH), 131,9 (C), 138,2 (C), 140,5 (C), 143,2 (C), 144,9 (CH), 152,4 (CH) y 153,6 (C);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) t_r= 1,921 (94,06%);

50 CLEM (APCI), m/z 353,40 (³⁷CIM⁻-H, 35%), 351,39 (³⁵CIM⁻ - H, 100).

TJA02027



Ácido 3-cloro-4-hidroxifenilborónico (TJA01185)

5 $\text{C}_6\text{H}_6\text{BClO}_3$ PM 172,37

Se cargó un matraz de f.r. seco de 250 ml con 4-bromo-2-clorofenol (5,00 g, 24,1 mmol) y se purgó con N_2 (g). Se añadió con agitación THF anhidro (100 ml) y se enfrío el recipiente hasta -78°C (baño de acetona/nieve carbónica). Tras 30 minutos, se añadió gota a gota $n\text{-BuLi}$, 2,3 M en hexanos, (12,9 ml, 28,9 mmol) a lo largo de 20 min. Se dejó agitar la reacción durante 1 h. Se añadió gota a gota borato de triisopropilo (6,65 ml, 28,9 mmol) con la reacción todavía a -78°C . Tras 15 min. de agitación a esta temperatura, se eliminó el baño de acetona/nieve carbónica. A aproximadamente 0°C , se añadió $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 2 M (5 ml) y se dejó agitar la reacción durante 15 min. adicionales. Se eliminó el THF a vacío y se llevaron los residuos a acetato de etilo (50 ml). Se añadió H_2O destilada (50 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml x 2). Se combinaron las porciones orgánicas y se lavaron con $\text{Na}_2\text{CO}_3_{(\text{ac.})}$ sat. Se separó la fase acuosa y se trató con $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 2 M hasta que el pH era de aproximadamente 4. Entonces se extrajo ésta con acetato de etilo (50 ml x 2). Entonces se secaron las porciones orgánicas sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente. Se recogieron los residuos de color marrón resultantes en un mínimo de acetato de etilo (2-3 ml) y se añadieron gota a gota a hexano (50 ml) con agitación. Se filtró el precipitado de color marrón para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón (1,11 g, 27%).

$^1\text{H-RMN}$ (270 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6,89-6,92 (1H, d, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,52-7,56 (1H, dd, $J = 1,8$ y 7,9 Hz, ArH), 7,72-7,73 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, ArH), 7,98 (2H, s, ArB $(\text{OH})_2$) y 10.3.3 (1H, s, ArOH);

HPLC (CH_3CN al 70% en H_2O) $t_r = 3,447$ (96,77%);

CLEM (APCI), m/z 172,86 ($^{37}\text{ClM}^-$ - H, 28%), 171,10 ($^{35}\text{ClM}^-$ - H, 55), 126,78 ($^{35}\text{ClM}^+$ - H) - $\text{B}(\text{OH})_2$, 100).

4'-Hidroxi-3'-cloro-3-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-bifenil-4-carbonitrilo (TJA02027)

30 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$ PM 310,74

Se cargó un vial de microondas de 10 ml con TJA01046 (0,150 g, 0,570 mmol), TJA01085 (0,118 g, 0,684 mmol), carbonato de potasio (0,197 g, 1,43 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,189 g, 0,570 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,003-0,004 g, al 2-3% en moles), etanol (1,5 ml) y agua destilada (3,5 ml). Se selló el vial y se cargó (sin desgasificación

previa) en un microondas CEM Explorer. Tras un tiempo de ejecución de 3 min. a 120°C, se dejó enfriar la mezcla de reacción y se añadió acetato de etilo (50 ml). Entonces se lavó ésta con agua destilada (30 ml x 3) y salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color amarillo/marrón. Se purificó el producto bruto por medio de cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 4), eluyendo el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,065 g, 37%),

R_f: 0,44 (acetato de etilo);

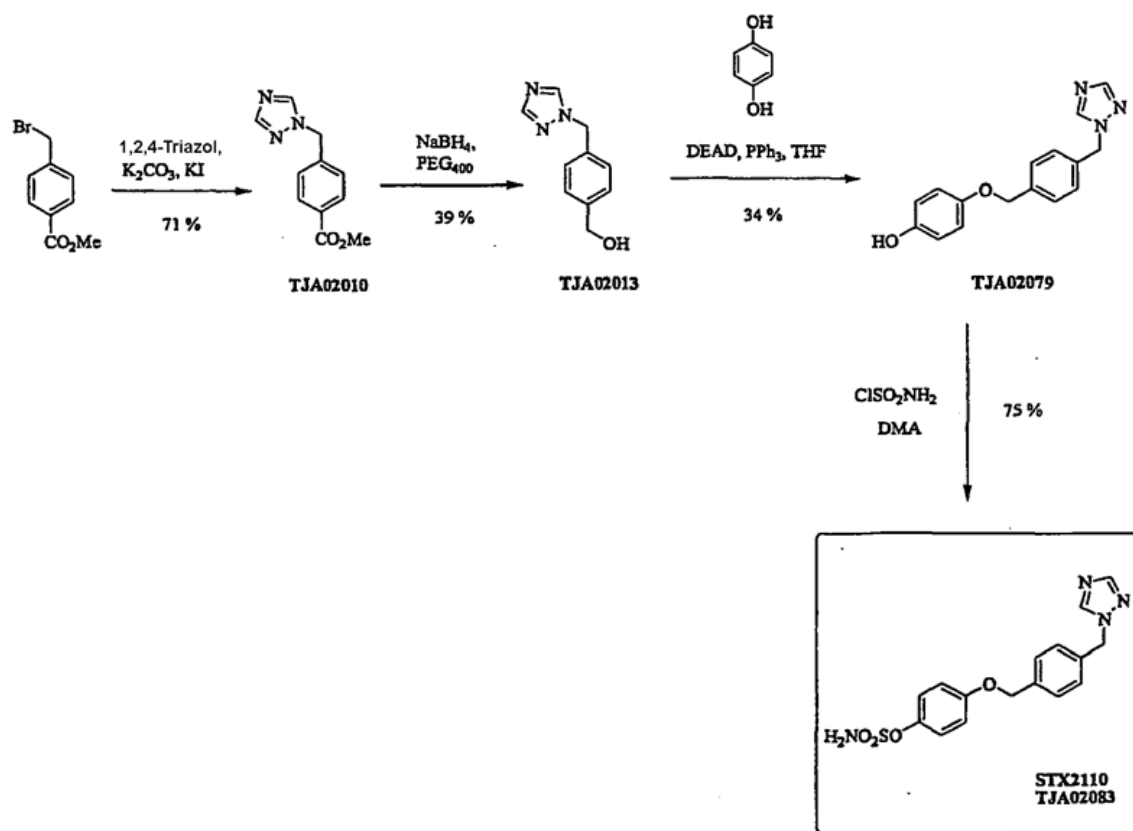
¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,67 (2H, s, ArCH₂N), 7,07-7,10 (1H, d, *J*= 8,4 Hz, ArH), 7,52-7,56 (1H, dd, *J*= 2,2 & 8,2 Hz, ArH), 7,74-7,75 (1H, d, *J*= 2,2 Hz, ArH), 7,80-7,83 (2H, m, ArH), 7,89-7,93 (2H, m, ArH & C₂H₂N₃), 8,04 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,73 (1H, s, ArOH);

¹³C-RMN (69,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ 51,1 (CH₂), 110,0 (C), 117,7 (CH), 121,2 (C), 126,9 (CH), 127,4 (CH), 128,1 (CH), 128,9 (CH), 130,1 (C), 134,5 (CH), 140,0 (C), 144,0 (C), 145,4 (CH), 152,6 (CH) y 154,6 (C) (una señal solapante);

HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*= 2,073 (98,19%);

CLEM (APCI), *m/z* 312,66 (³⁷CIM⁺ + H, 35%), 310,64 (³⁵CIM⁺ + H, 100).

STX2110



20

4-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)bencloxi)fenol (TJA02079)

25

C₁₆H₁₅N₃O₂ PM 281,31

30

Se cargó un matraz de f.r. de 10 ml, purgado con N₂ (g) con TJA02078 (0,100 g, 0,528 mmol), trifetilfosfina (0,168 g, 0,634 mmol), hidroquinona (0,581 g, 5,28 mmol) y THF anhidro (3 ml) y se enfrió hasta 0°C. Con agitación, se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (99,8 µl, 0,634 mmol) y se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces se eliminó el THF a vacío y se disolvieron los residuos resultantes en acetato de etilo (30 ml) y se lavaron con H₂O destilada (30 ml x 3), salmuera (30 ml) y se secaron sobre MgSO₄. Se eliminaron los disolventes a vacío. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó un sólido de color blanco que se recristalizó (acetato de etilo/hexano) para dar el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco (0,051 g, 34%),

ES 2 404 312 T3

p.f. 167,4-168,9°C;

R_f: 0,41 (acetato de etilo);

5 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,96 (2H, s, ArCH₂OAr), 5,41 (2H, s, ArCH₂N), 6,64-6,81 (4H, dd, *J*= 8,9 & 30,1 Hz, AA'BB'), 7,25-7,41 (4H, dd, *J*=7,9 & 34,6 Hz, AA'BB'), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃), 8,66 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,93 (1H, sa, ArOH);

10 HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*=3,486 (98,68%);

CLEM (APCI), *m/z* 282,49 (M⁺ + H, 70%), 213,32 ((M⁺ + H) - C₂H₂N₃, 100%).

Sulfamato 4-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)benciloxi)fenilo (STX2110, TJA02083)

15 C₁₆H₁₆N₄O₄S PM 360,39

20 Se transfirió cloruro de sulfamoilo en tolueno (1,37 ml, 0,889 mmol) a un matraz de f.r. de 10 ml y se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Al enfriar, se formó un sólido de color blanco al que se le añadió N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) para formar una disolución incolora. Se añadió TJA02079 (0,050 g, 0,178 mmol) y se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente bajo N₂ (g) durante 60 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en H₂O destilada (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con H₂O destilada (25 ml x 4) y salmuera (25 ml). Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar
25 residuos de color blanquecino. La cromatografía en columna (diclorometano/acetona 80:20) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,048 g, 75%);

p.f. 164-166,7°C

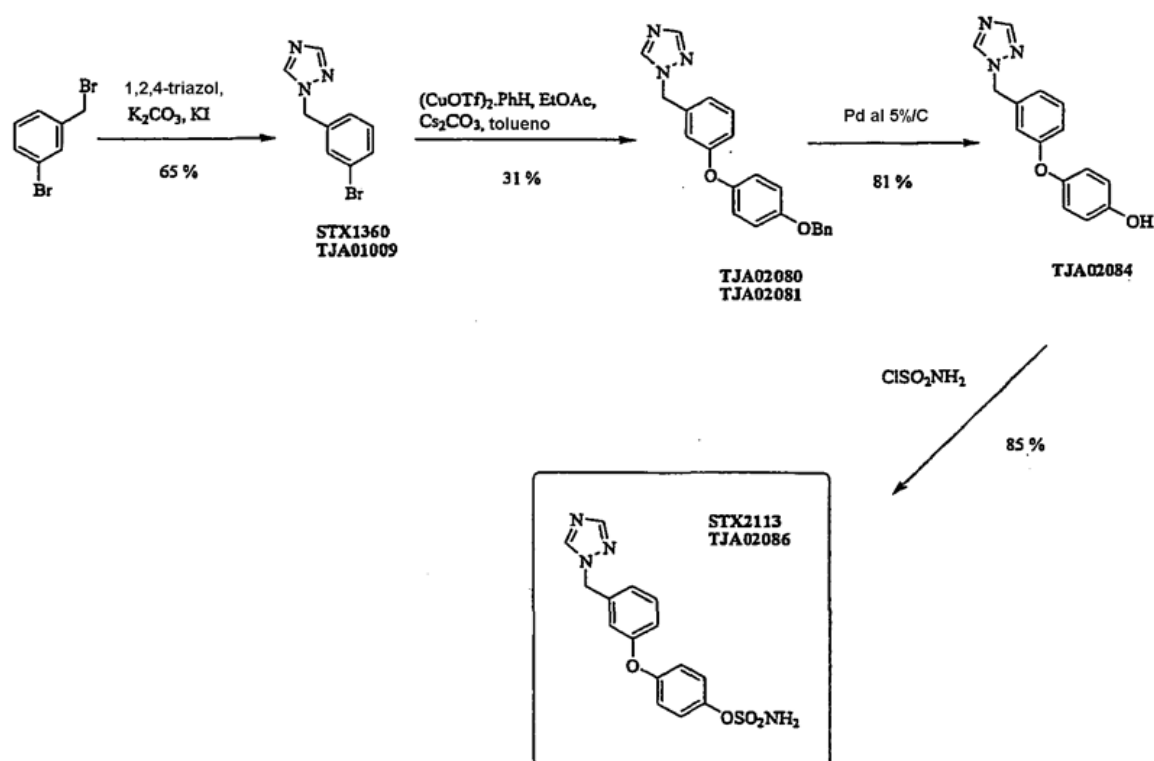
R_f: 0,32 (diclorometano/acetona 75:25).

30 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,09 (2H, s, ArCH₂OAr), 5,41 (2H, s, ArCH₂N), 7,02-7,19 (4H, dd, *J*= 6,7 y 37,1 Hz, AA'BB'), 7,27-7,45 (4H, dd, *J*= 8,2 & 38,8 Hz, ArH), 7,85 (2H, sa, ArOSO₂NH₂) 7,98 (1H, s, C₂H₂N₃) y 8,67 (1H, s, C₂H₂N₃);

35 HPLC (CH₃CN al 70% en H₂O) *t_r*=6,254 (100%);

CLEM (APCI), *m/z* 361,46 (M⁺ + H, 100%).

STX2113



1-(3-(4-(Benciloxi)fenoxi)bencil)-1H-1,2,4-triazol (TJA02081)

5 $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ PM 357,41

Se cargó un matraz de f.r. de 10 ml con TJA01009 (0,400 g, 1,68 mmol), 4-(benciloxi)fenol (0,504 g, 2,52 mmol), carbonato de cesio (0,888 g, 2,52 mmol), $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{PhH}$ (0,020 g, Cu al 5% en moles), acetato de etilo (8 μl , al 5% en moles), ácido 1-naftoico (0,432 g, 2,52 mmol), tamices moleculares de 4Å (0,350 g) y tolueno anhidro (3,0 ml). Se selló el matraz y se calentó hasta 110°C bajo N_2 (g) con agitación durante 24 h. Entonces se enfrió la reacción, se añadió acetato de etilo (50 ml) y entonces se lavó con H_2O destilada (30 ml x 4), salmuera (30 ml), se secó sobre MgSO_4 y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color marrón. La cromatografía en columna (acetato de etilo) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,190 g, 32%),

15 R_f : 0,56 (acetato de etilo);

^1H -RMN (270 MHz, CDCl_3) δ 5,04 (2H, s, ArCH_2OAr), 5,30 (2H, s, ArCH_2N), 6,84-6,96 (7H, m, ArH), 7,24-7,45 (6H, m, ArH), 7,95 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$) y 8,04 (1H, s, $\text{C}_2\text{H}_2\text{N}_3$);

20 HPLC (CH_3CN al 90% en H_2O) t_r = 5,976 (97,22%);

CLEM (APCI), m/z 358,56 ($\text{M}^+ + \text{H}$, 100%).

4-(3-((1H-1,2,4-Triazol-1-il)metil)fenoxi)fenol (STX2111; TJA02084)

25

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ PM 267,28

Se disolvió TJA02081 (0,185 g, 0,518 mmol) en THF (2,5 ml) y MeOH (2,5 ml) en un matraz de f.r. al que se le añadió Pd al 5%/C (0,015 g) para formar una suspensión de color negro con agitación enérgica. Se evacuó el matraz y se rellenoó con H_2 (g) por medio de un globo (x3) y entonces se dejó agitar durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite que se lavó posteriormente con THF (30 ml x 2). Se eliminó el disolvente a vacío para dejar un residuo de color marrón. La cromatografía ultrarrápida (columna de 20 g, método 9) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,112 g, 81%),

35 p.f. 156,3-159,7°C;

R_f: 0,46 (acetato de etilo), véase TJA02081 (0,36);

¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,37 (2H, s, ArCH₂N), 6,74-6,92 (7H, m, ArH), 7,26-7,31 (1H, t, *J*= 7,5 Hz, ArH), 7,98 (1H, s, C₂H₂N₂), 8,64 (1H, s, C₂H₂N₂) y 9,39 (1H, s, ArOH);

5 ¹³C-RMN (67,9 MHz, DMSO-*d*₆) δ 52,3 (CH₂), 116,6 (CH), 116,7 (CH), 116,8 (CH), 121,7 (CH), 122,0 (CH), 130,6 (CH), 138,8 (C), 144,8 (CH), 147,9 (C), 152,3 (CH), 154,6 (C) y 159,2 (C); HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*=3,294 (97,07%);

10 CLEM (APCI), *m/z* 268,44 (*M*⁺ + H, 85%), 199,33 ((*M*⁺ + H) - C₂H₂N₃, 100%).

Sulfamato de 4-(3-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenoxi)fenilo (STX2113, TJA02086)

C₁₅H₁₄N₄O₄S PM 346,36

15 Se transfirió cloruro de sulfamoilo en tolueno (2,17 ml, 1,41 mmol) a un matraz de f.r. de 10 ml y se eliminó el disolvente a vacío a 30°C. Al enfriar, se formó un sólido de color blanco al que se le añadió N,N-dimetilacetamida (1,5 ml) para formar una disolución incolora. Se añadió TJA02084 (0,075 g, 0,281 mmol) y se dejó agitar la disolución a temperatura ambiente bajo N₂ (g) durante 70 h. Entonces se vertió la mezcla de reacción en H₂O destilada (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (25 ml x 2). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con H₂O destilada (25 ml x 4) y salmuera (25 ml). Se secaron sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para dejar residuos de color blanquecino. La cromatografía en columna (diclorometanolacetona 75:25) eluyó el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,082 g, 85%);

25 p.f. 131,5-133,3°C

R_f: 0,23 (diclorometano/acetona 75:25).

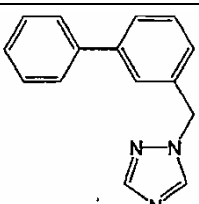
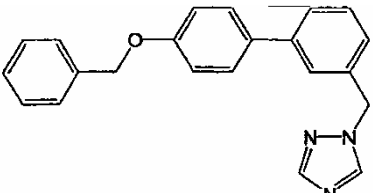
30 ¹H-RMN (270 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5,42 (2H, s, ArCH₂N), 6,89-7,05 (3H, m, ArH), 7,07-7,09 (2H, d, *J*= 9,2 Hz, AA'BB'), 7,27-7,29 (2H, d, *J*= 9,2 Hz, AA'BB'), 7,35-7,41 (1H, t, *J*= 7,7 Hz, ArH), 7,99 (3H, s, ArOSO₂NH₂ y C₂H₂N₃) y 8,66 (1H, s, C₂H₂N₃);

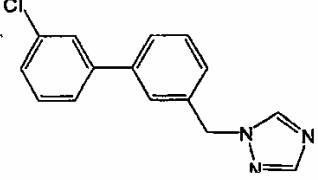
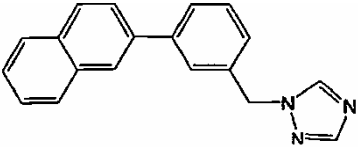
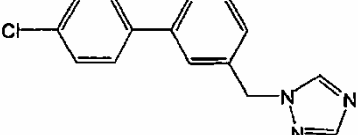
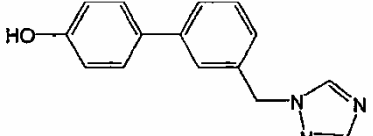
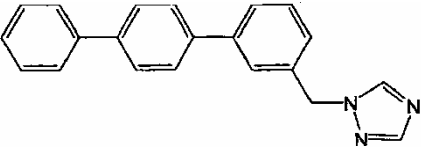
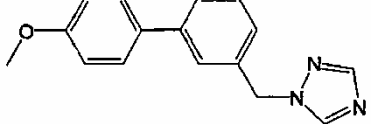
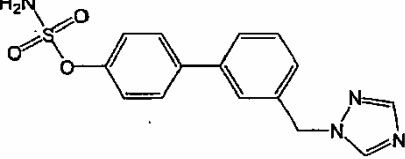
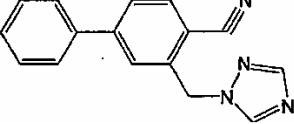
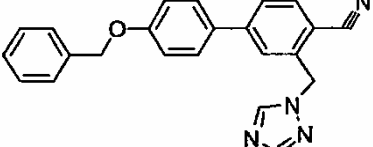
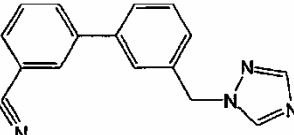
HPLC (CH₃CN al 90% en H₂O) *t_r*=3,459 (100%);

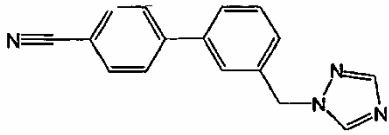
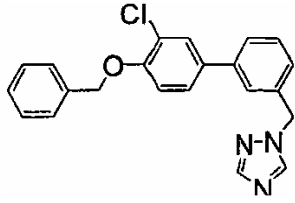
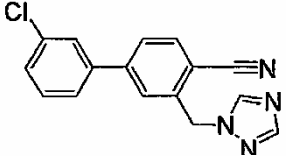
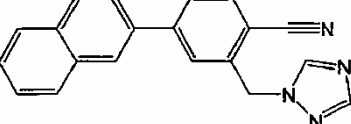
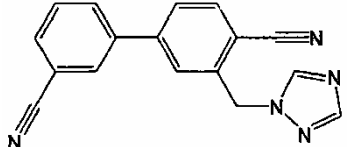
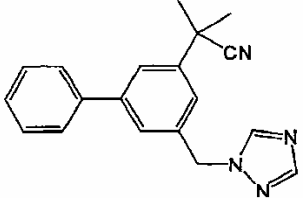
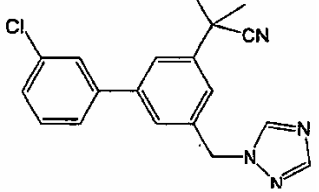
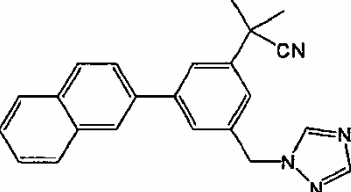
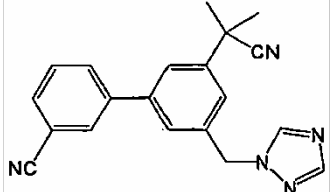
35 CLEM (APCI), *m/z* 347,49 (*M*⁺ + H, 100%).

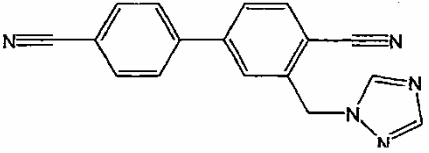
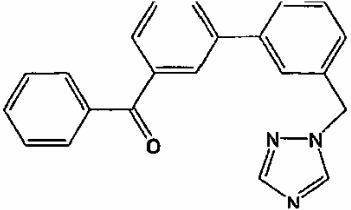
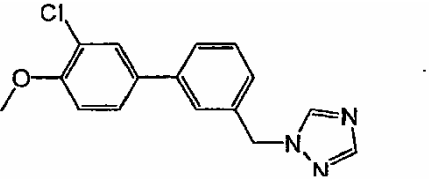
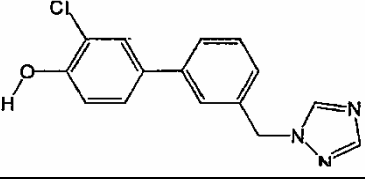
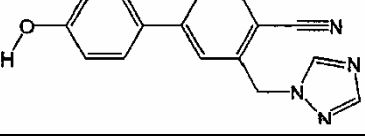
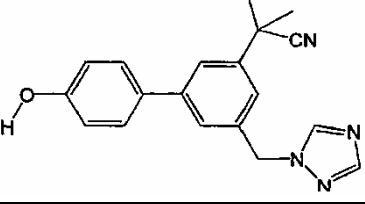
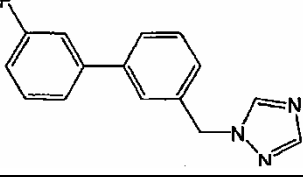
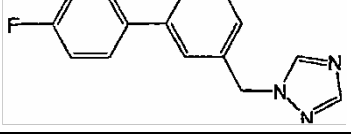
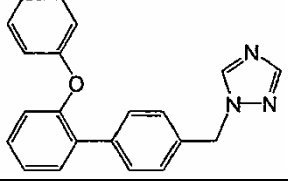
DATOS BIOLÓGICOS

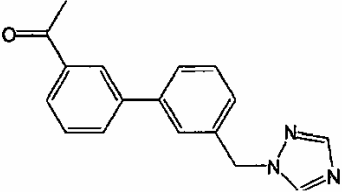
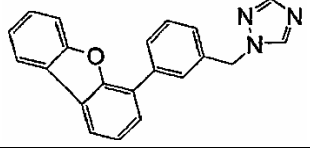
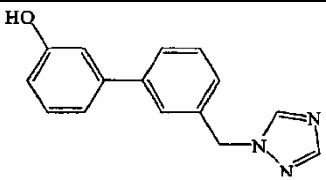
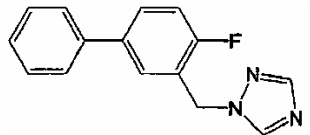
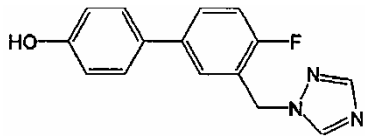
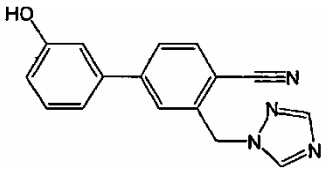
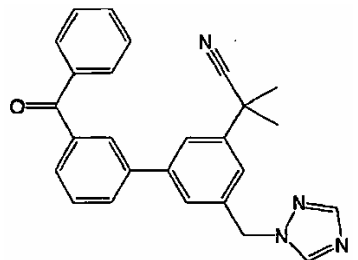
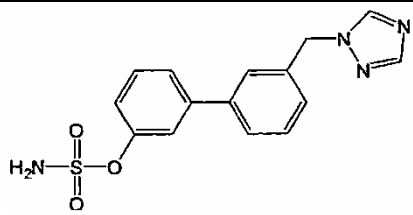
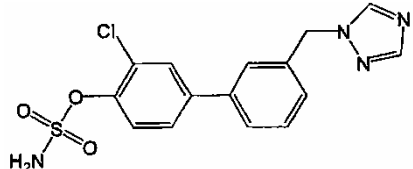
40 Se sometieron a prueba varios compuestos para determinar la inhibición de aromatasa y esteroide sulfatasa según los protocolos 1 y 6 anteriores.

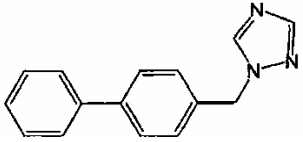
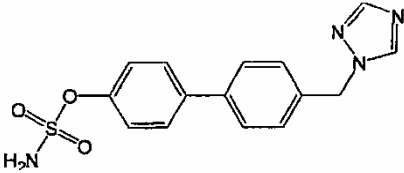
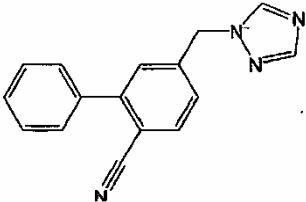
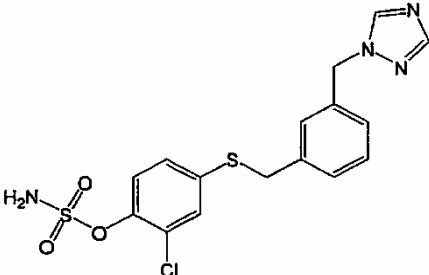
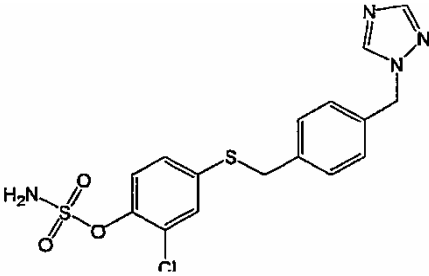
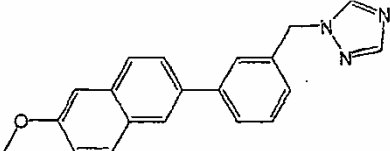
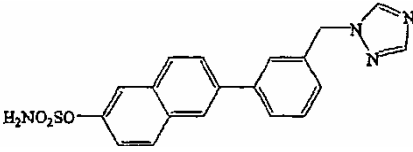
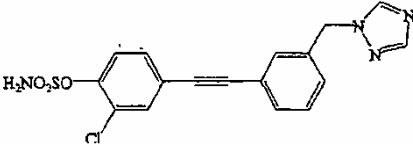
STX	ESTRUCTURA	CI ₅₀ de aromatasa en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM	CI ₅₀ de STS en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM
1361		B	NR
1362		A	NR

STX	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de aromatasa en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM	Cl ₅₀ de STS en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM
1384		B	NR
1385		B	NR
1386		B	NR
1387		B	NR
1388		A	NR
1452		B	NR
1455		B	A
1456		B	NR
1457		A	NR
1458		B	NR

STX	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de aromatasa en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM	Cl ₅₀ de STS en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM
1459		B	NR
1502		A	NR
1503		B	NR
1504		B	NR
1505		A	NR
1506		B	NR
1507		B	NR
1508		B	NR
1509		B	NR

STX	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de aromatasa en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM	Cl ₅₀ de STS en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM
1510		B	NR
1511		B	NR
1512		B	NR
1519		B	NR
1520		B	NR
1521		B	NR
1524		B	NR
1525		B	NR
1835		B	NR

STX	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de aromatasa en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM	Cl ₅₀ de STS en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM
1838		B	NR
1839		B	NR
1840		B	NR
1841		B	NR
1842		B	NR
1843		B	NR
1844		B	NR
1848		B	A
1854		B	B

STX	ESTRUCTURA	Cl ₅₀ de aromatasa en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM	Cl ₅₀ de STS en células JEG3 A: <10 μM B: <1 μM
1975		A	NR
1976		A	A
1978		B	NR
1979		B	B
1980		B	B
1981		B	NR
2052		A	NR
2054		NR	B

NR – no registrado

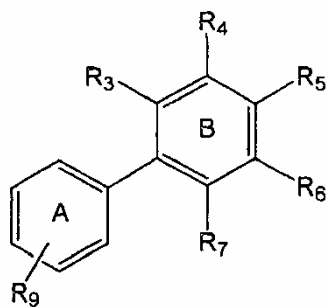
Diversas modificaciones y variaciones de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

Aunque la invención se ha descrito conjuntamente con realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención tal como se reivindica no debe limitarse excesivamente a tales realizaciones específicas. De hecho, diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención que son obvios para los expertos en química, biología o campos relacionados se pretende que estén abarcadas dentro de la invención, cuyo alcance se define mediante las siguientes reivindicaciones.

5

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula II



Fórmula II

en la que al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -CH₂-1H-1,2,4-triazol, y al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈ en el que R₈ se selecciona de ciano (-CN), nitro (-NO₂), aceptores de puente de H y halógenos;

10 en la que Y es un grupo de unión opcional;

en la que el anillo A está opcionalmente sustituido de manera adicional; y

15 en la que R₉ se selecciona de H, -OH y -OSO₂NR₁R₂, en el que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H e hidrocarbilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₈ es -CN.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₈ se selecciona de ciano (-CN) y halógenos.

20

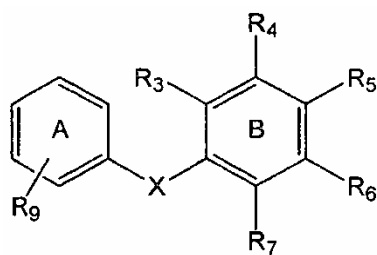
4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que -Y-R₈ se selecciona de -CN, -C(CH₃)₂-CN y -F.

5. Compuesto según la reivindicación 3 ó 4, en el que cuando está presente Y se selecciona de -CH₂- y -C(CH₃)₂-.

25 6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que A está sustituido adicionalmente con grupos seleccionados de -OH, grupos hidrocarbilo, grupos oxihidrocarbilo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), aceptores de puente de H y halógenos.

7. Compuesto de fórmula I

30



Fórmula I

en la que R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ se seleccionan independientemente de H e -Y-R₈

35 en la que cada R₈ se selecciona independientemente de -OH, grupos hidrocarbilo, grupos oxihidrocarbilo, ciano (-CN), nitro (-NO₂), aceptores de puente de H y halógenos;

en la que al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es CH₂-1H-1,2,4-triazol;

40 en la que X es un enlace o un grupo de unión

en la que Y es un grupo de unión opcional; y

en la que R₉ se selecciona de H, -OH y -OSO₂NR₁R₂;

45

en la que además de R₉ el anillo A está sustituido con uno o más grupos seleccionados de -Cl, -OH, fenilo condensado, fenilo, -OMe, -OCH₂Ph, -CN, -C(O)-Ph, -F, -O-Ph, -C(O)-Me, fenilo condensado opcionalmente

sustituido con uno de -OMe u -OH, y un grupo heterocíclico condensado tal que el anillo A forma un bibenzofuranilo;
 en la que R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de H e hidrocarbilo;

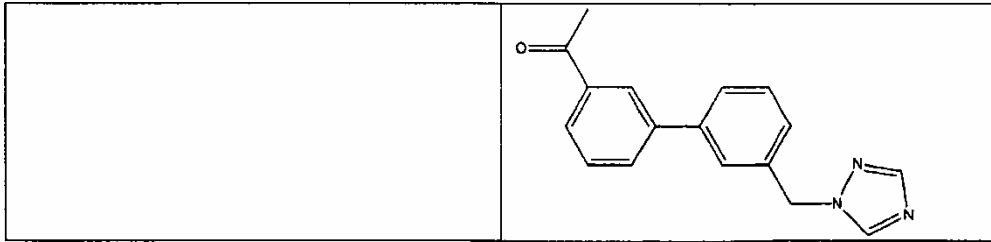
5 en la que

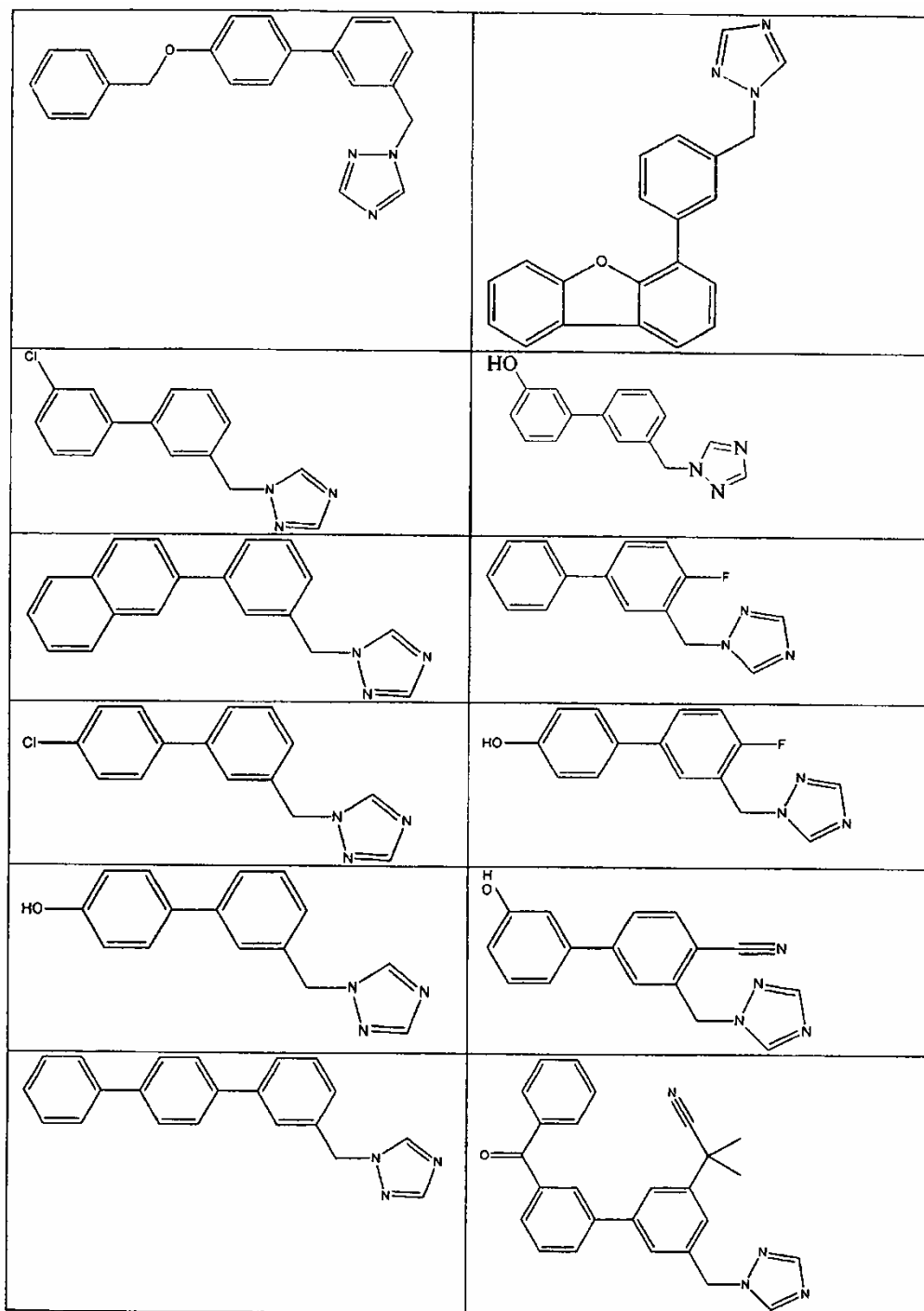
(a) X es un enlace y al menos uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈; o

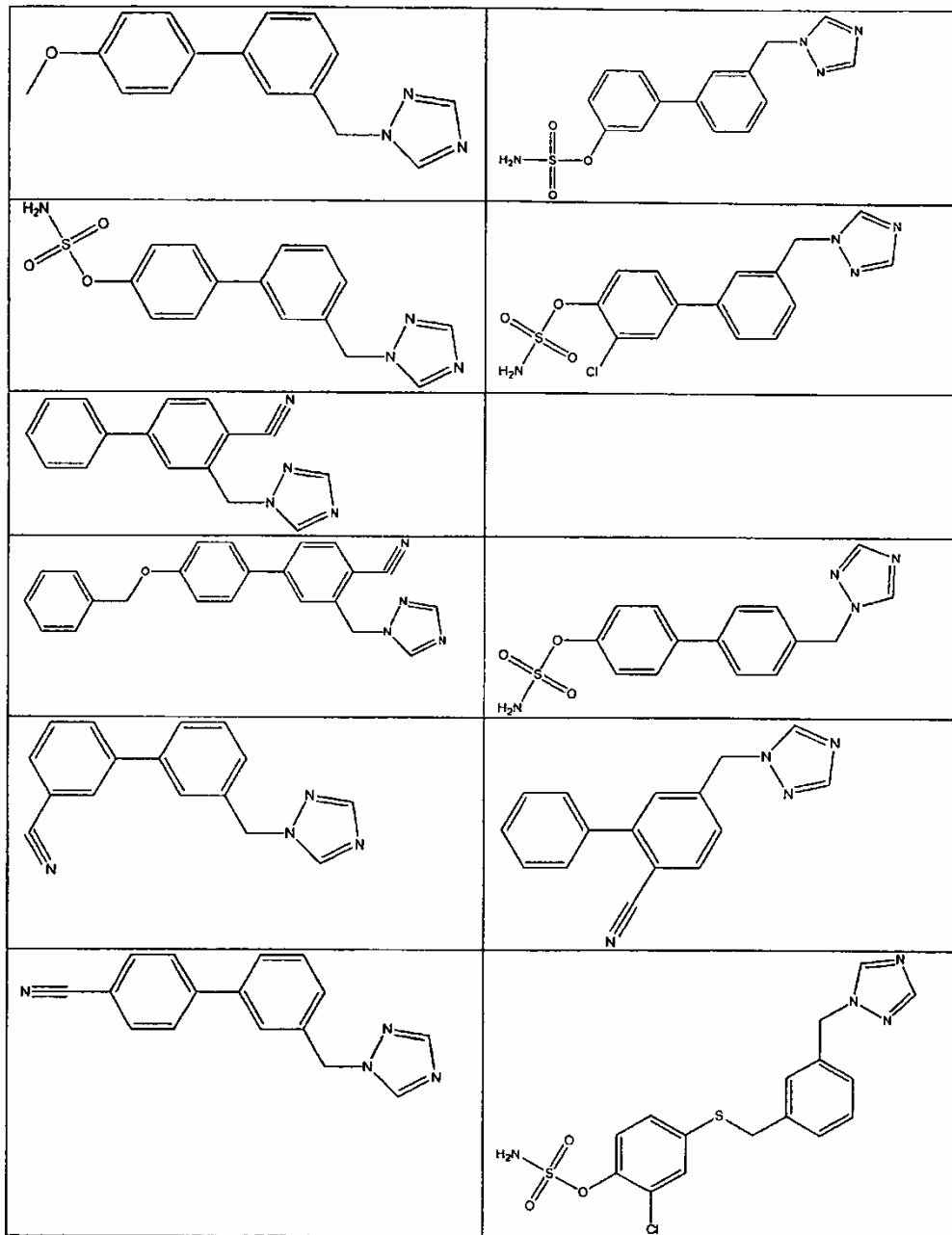
(b) R₉ es -OSO₂NR₁R₂ u -OH y cuatro de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ son H y uno de R₃, R₄, R₅, R₆ y R₇ es -Y-R₈.

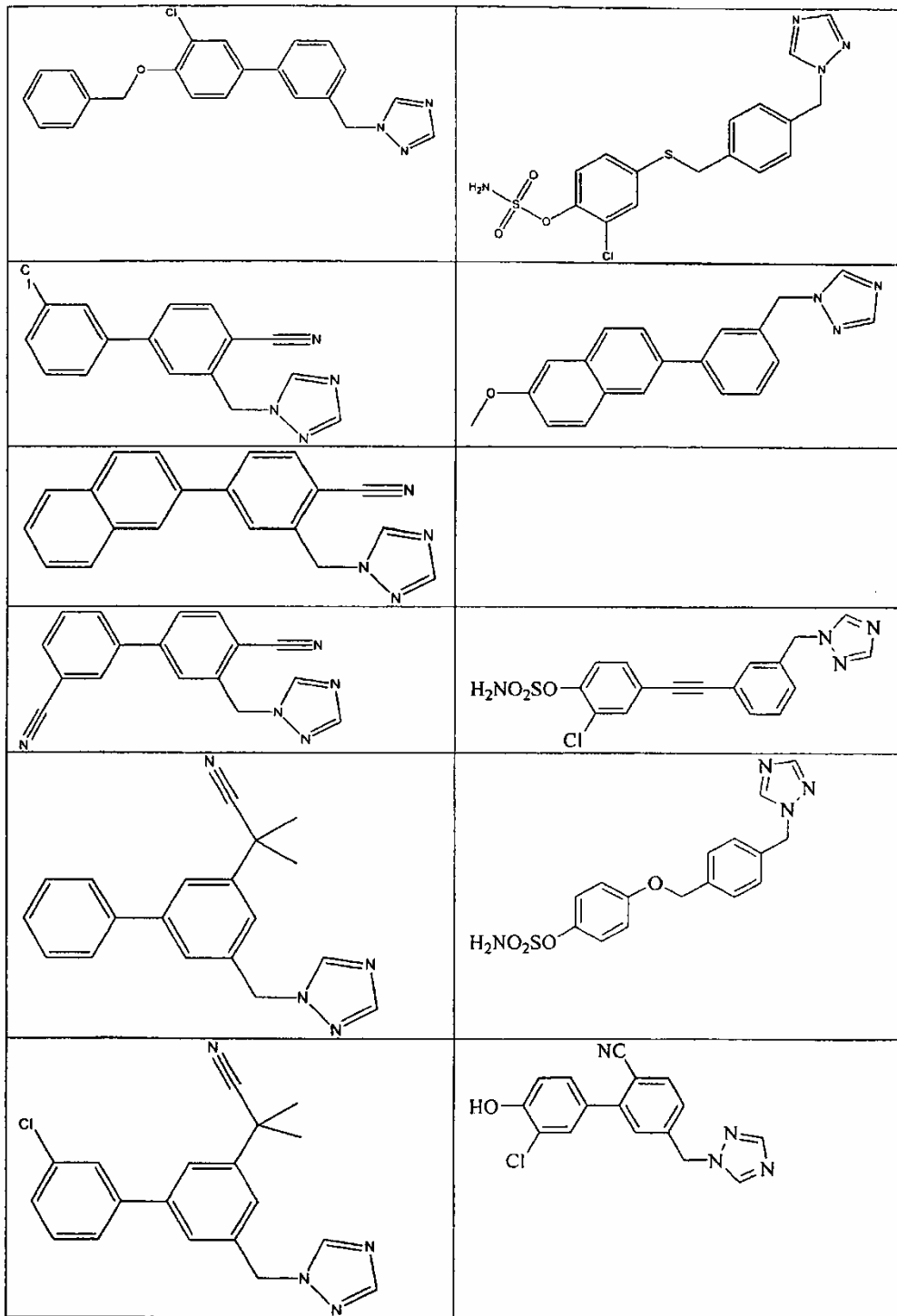
10

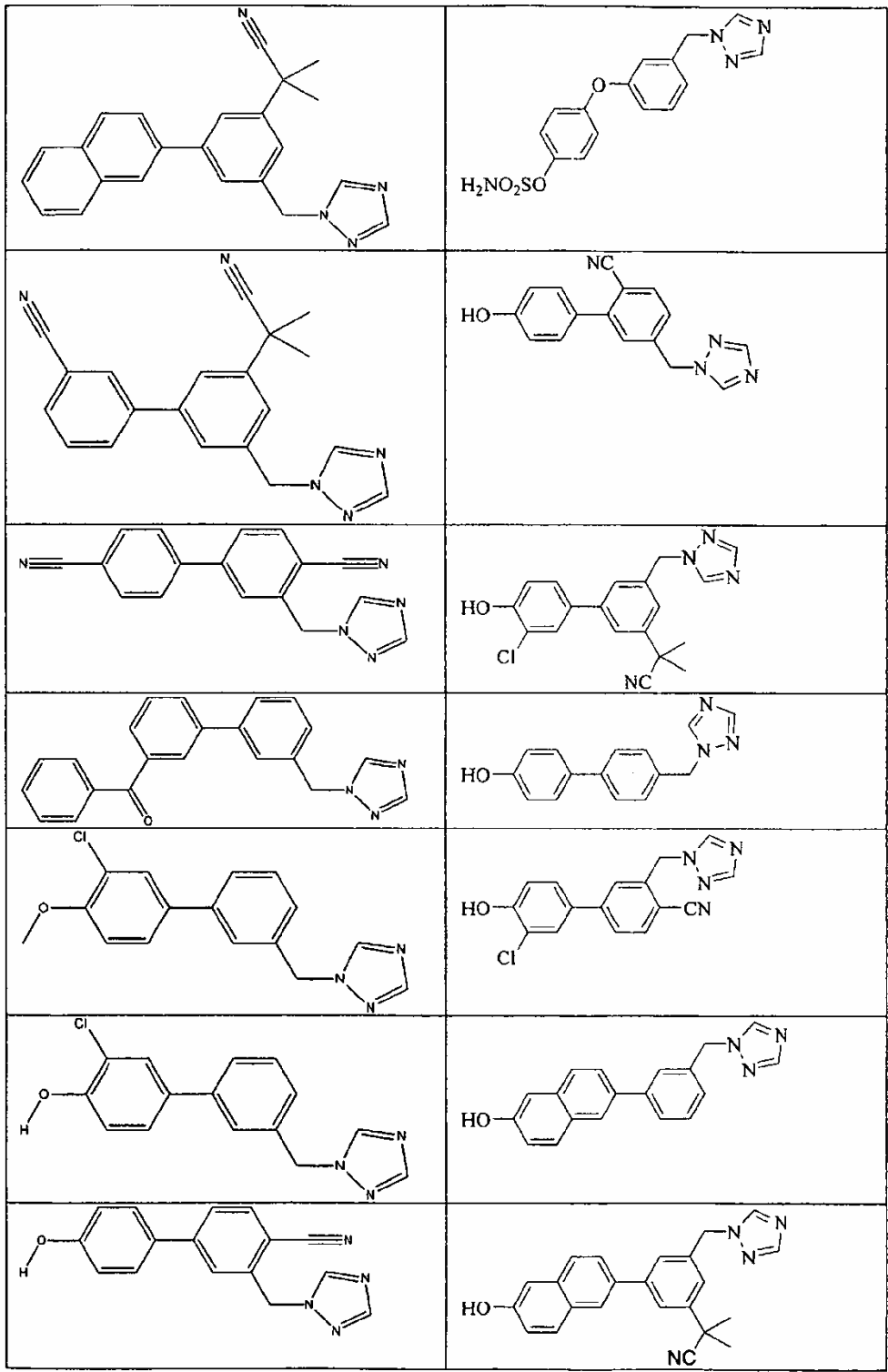
8. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 7 seleccionado de compuestos de fórmulas

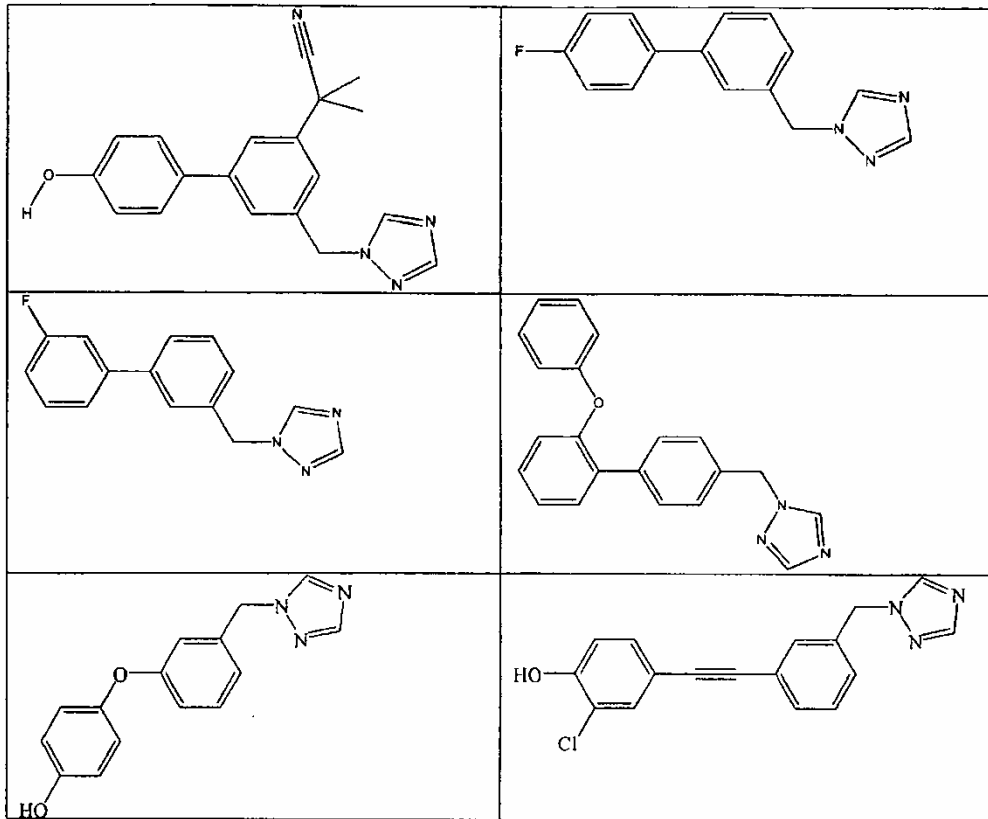




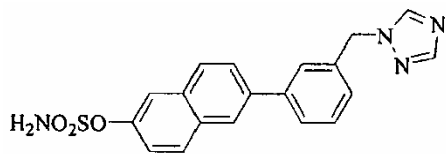
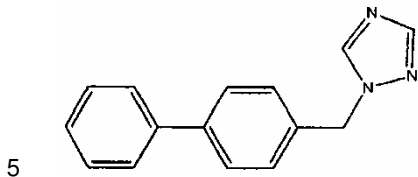








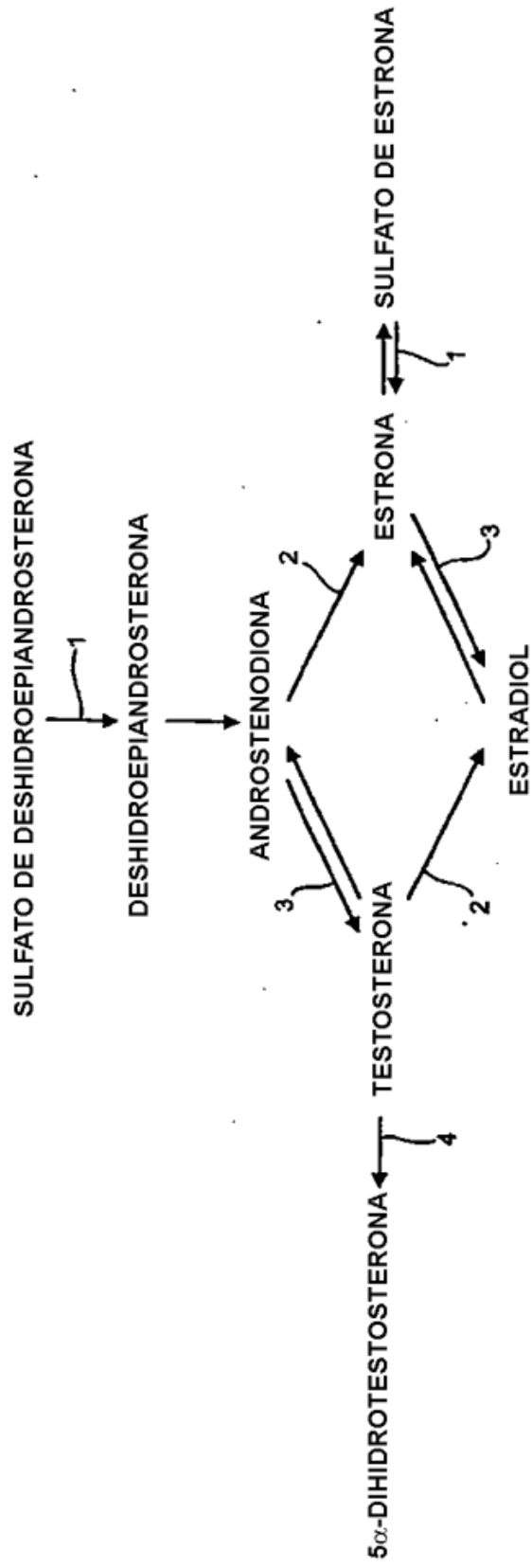
9. Compuesto seleccionado de compuestos de fórmulas



10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en medicina.

11. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, opcionalmente mezclado con un portador, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

12. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, 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.



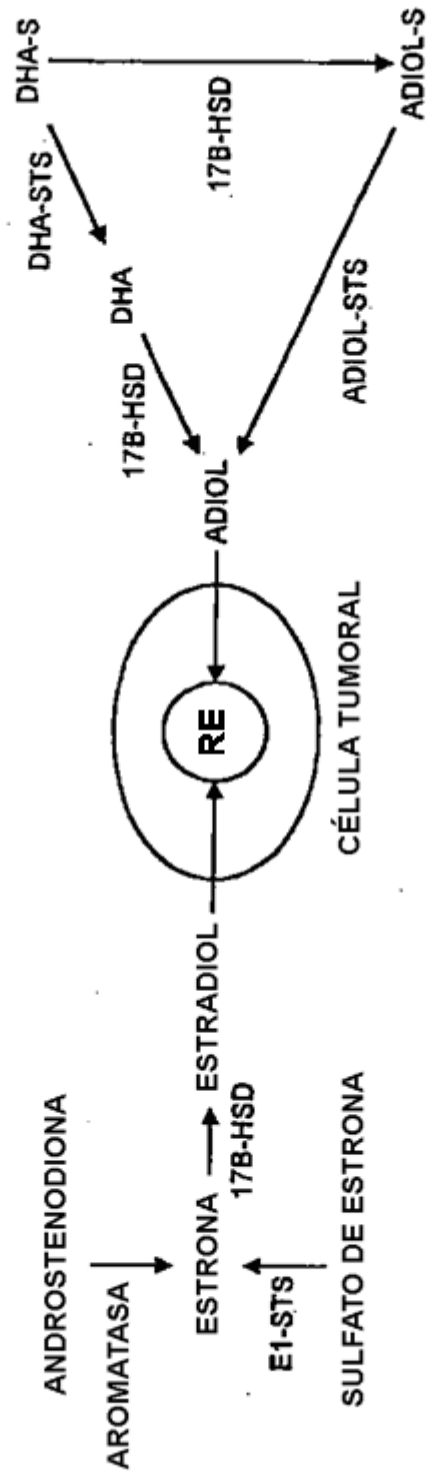
ENZIMAS CLAVE EN LA ESTEROIDOGENESIS:-

- 1. SULFATASA 2. AROMATASA 3. DESHIDROGENASA 4. 5 α -REDUCTASA

FIG. 1

FIG. 2

ORIGEN DE ESTEROIDES ESTROGENICOS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS



RE=RECEPTOR DE ESTRÓGENOS, DHA / -S=DESHIDROEPIANDROSTERONA / -SULFATO DE,
 ADIOL=ANDROSTENODIOL, E1-STS=ESTRONA SULFATASA, DHA-STS=
 DHA SULFATASA, ADIOL-STS=ADIOL SULFATASA, 17B-HSD=ESTRADIOL 17B-
 HIDROXISTEROIDE DESHIDROGENASA