

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 638**

51 Int. Cl.:

**C07D 249/04** (2006.01)

**C07D 405/04** (2006.01)

**B01J 23/72** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2010 E 10808679 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2464635**

54 Título: **Cicloadición catalizada por cobre de azidas orgánicas y 1-haloalquinos**

30 Prioridad:

**11.08.2009 US 273939 P**

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

**19.01.2016**

73 Titular/es:

**THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (100.0%)  
10550 North Torrey Pines Road  
La Jolla, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

**HEIN, JASON E.;  
TRIPP, JONATHAN C.;  
KRASNOVA, LARISSA;  
SHARPLESS, K. BARRY y  
FOKIN, VALERY V.**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 556 638 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**

Cicloadición catalizada por cobre de azidas orgánicas y 1-haloalquinos.

**5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica los derechos de la solicitud provisional de patente US nº de serie 61/273.939, presentada el 11 de agosto de 2009.

**10 Origen contractual de la invención**

Una parte del trabajo descrito en la presente memoria ha sido financiado por las subvenciones nº GM28384, GM83658 y GM87620 del National Institutes of Health. El gobierno de los Estados Unidos posee determinados derechos sobre la presente invención.

**15 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a unos procedimientos de preparación de compuestos 1,2,3-triazol. Más particularmente, la presente invención se refiere a la utilización de reacciones de cicloadición catalizadas por cobre de azidas orgánicas y 1-haloalquinos para preparar regioselectivamente compuestos 1,2,3-triazol.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un procedimiento para preparar regioselectivamente un compuesto 1,2,3-triazol. El procedimiento comprende poner en contacto una azida orgánica con un 1-haloalquilo 2-sustituido (por ejemplo un 1-yodoalquino), en presencia de un catalizador de cobre (por ejemplo que comprende un ión de Cu(I)) y un ligando coordinador de cobre, tal como una amina (preferentemente un ligando de amina terciaria), un tiol o una sal del mismo, un sulfuro, un disulfuro, un tiofeno, un tiazol y una fosfina, en un medio de reacción líquido. La azida y el haloalquino se condensan de una manera similar a una reacción de cicloadición [3+2], proporcionando un compuesto 1,2,3-triazol 1,4,5-sustituido, incluyendo un sustituyente halo en la posición 5 del triazol, la parte orgánica de la azida orgánica en la posición 1 del triazol, y el sustituyente del 1-haloalquino en la posición 4 del triazol.

El procedimiento de cicloadición de la presente invención proporciona una ventaja inesperada sobre las reacciones de cicloadición anteriormente indicadas de azidas orgánicas con alquinos terminales, en el aspecto de que la reacción con los 1-haloalquinos (particularmente los 1-yodoalquinos) pueden ser significativamente más rápidos que la reacción con un alquino terminal correspondiente (es decir, que presentan un hidrógeno en lugar del sustituyente yodo). Además, el producto final triazol de la reacción de cicloadición incluye un sustituyente halo en la posición 5 del triazol, proporcionando una "palanca" para posteriores reacciones en la posición 5 para introducir otra funcionalidad (por ejemplo un grupo arilo, un grupo polietilenglicol y similares).

**Breve descripción de los dibujos**

La invención comprende determinadas nuevas características descritas totalmente a continuación en la presente memoria, e ilustrada en los dibujos adjuntos, apreciándose que pueden realizarse diversos cambios en los detalles sin sacrificar ninguna de las ventajas de la presente invención.

La figura 1 ilustra un esquema de reacción generalizada para condensar una azida orgánica con un acetiluro de cobre.

La figura 2 proporciona una Tabla que ilustra los efectos de diversos ligandos de amina y otras bases que contienen nitrógeno sobre la cicloadición de azida-haloalquino.

La figura 3 proporciona una tabla que ilustra los efectos de diversos solventes sobre la reacción de cicloadición de azida-haloalquino.

La figura 4 proporciona ejemplos de diversos 1,2,3-triazoles 5-yodo-sustituidos preparados según la presente invención.

La figura 5 ilustra diversos 1-yodoalquinos preparados tal como se da a conocer en la presente memoria.

La figura 6 ilustra la preparación *in situ* de un 1-yodoalquino y la posterior condensación del yodoalquino con una azida según el procedimiento de la presente invención.

La figura 7 ilustra un procedimiento de reacción para formar 5-aril-1,2,3-triazoles según la presente invención.

La figura 8 ilustra esquemáticamente mecanismos potenciales para la presente condensación catalizada por Cu(I) de 1-haloalquinos con azidas orgánicas.

5 La figura 9 proporciona una representación esquemática de una aplicación ilustrativa del presente procedimiento en la bioconjugación.

La figura 10 proporciona una ilustración esquemática de un enfoque de adición de un material que contiene boro-10 en un compuesto de andamiaje de reconocimiento, tal como una biomolécula.

10 La figura 11 proporciona ejemplos de pegilación de compuestos borano útiles para la terapia con neutrones para los gliomas.

15 La figura 12 proporciona un ejemplo de bioconjugación para introducir una fracción de pigmento fluorescente utilizando el procedimiento de la presente invención, así como ejemplos de acetileno y compuestos de coumarina sustituidos con triazol que resultan útiles para las reacciones de bioconjugación.

La figura 13 proporciona un ejemplo esquemático de una síntesis escalonada de bis-triazol según el procedimiento de la presente invención.

20 La figura 14 proporciona un ejemplo específico de una síntesis escalonada de bis-triazol según el procedimiento de la presente invención.

La figura 15 proporciona un ejemplo de una síntesis de polímero que utiliza un bis-1-yodoalquino (A) con una bis-azida (B), proporcionando un politriazol de tipo A+B.

25

#### **Descripción detallada de las formas de realización preferidas**

30 La presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto 1,2,3-triazol, que comprende, consiste esencialmente o consiste en poner en contacto una azida orgánica con un 1-haloalquino 2-sustituido (por ejemplo un 1-yodoalquino) en presencia de un catalizador de cobre y ligando de coordinación de cobre (preferentemente un ligando de amina terciaria) en un medio de reacción líquido. La azida y haloalquino se condensan de una manera altamente regioselectiva, proporcionar un compuesto 1,2,3-triazol 1,4,5-sustituida, incluyendo un sustituyente halo en la posición 5 del triazol, la parte orgánica de la azida orgánica en la posición 1 del triazol, y el sustituyente del 1-haloalquino en la posición 4 del triazol.

35

Tal como se utiliza en la presente memoria y es convencionalmente conocido en la técnica, los términos "alquino" y "acetileno" y variaciones gramaticales de los mismos, se utilizan sinónimamente para referirse a un compuesto que incluye un triple enlace carbono-carbono. El modificador "terminal" utilizado conjuntamente con los términos "alquino" o "acetileno" se refiere a compuestos que incluyen un hidrógeno en un extremo de un triple enlace carbono-carbono y un grupo sustituyente orgánico en el otro extremo.

40

45 En algunas formas de realización preferidas, el catalizador de cobre comprende, consiste esencialmente o consiste de una sal de Cu(I) (por ejemplo sulfato cuproso o una sal de haluro cuproso, tal como bromuro cuproso o yoduro cuproso). Si se desea, el catalizador o una parte del mismo pueden generarse *in situ*, por ejemplo mediante reducción de Cu(II) o mediante oxidación de Cu(0) para producir la fracción catalíticamente activa. Los agentes de reducción adecuados para reducir Cu(II) y los agentes oxidantes para oxidar Cu(0) son bien conocidos de la técnica. Entre algunos ejemplos no limitativos de agentes reductores adecuados se incluyen ascorbato (por ejemplo ácido ascórbico y/o sales ascorbato, tales como ascorbato sódico, y similares), tioles (por ejemplo glutatión, cisteína, ditiotreitól (DTT) y similares), metales (por ejemplo Cu(0) y similares), sales sulfito, sales tiosulfato e hidroquinonas. 50 Un agente oxidante de Cu(0) preferente es el oxígeno (por ejemplo del aire). Por ejemplo, la reacción entre la azida y el haloalquino puede preformarse en presencia de metal cobre bajo una atmósfera que contiene oxígeno (por ejemplo aire) para generar las especies de cobre catalíticamente activo *in situ*. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo con una sal de Cu(II) en presencia de un agente reductor, por ejemplo un tiol tal como ditiotreitól (DTT), o una sal ascorbato. Algunos tioles tales como DTT también pueden actuar como el ligando coordinador del cobre en lugar de una amina terciaria, por ejemplo.

55

60 El ligando coordinador de cobre puede ser cualquier ligando que contenga una pareja de electrones libre capaz de coordinarse con el cobre. Los ligandos del cobre son bien conocidos en la técnica. Preferentemente, el ligando coordinador del cobre incluye un átomo de nitrógeno, azufre, fósforo u oxígeno, o una combinación de cualquiera de ellos, que presenta una afinidad para el cobre. Entre los ejemplos de ligandos coordinadores del cobre que contienen azufre se incluyen tioles y sales de tiol, tales como tiofenol o una sal tiofenol, ditiotreitól (DTT) y similares, sulfuros, tales como dimetilsulfuro, difenilsulfuro y similares, disulfuros, tales como dimetildisulfuro, difenildisulfuro y similares, heterociclos de azufre, tales como tiofeno (por ejemplo ácido tiofén-2-carboxílico), tiazoles (por ejemplo ácido tiazol-2-carboxílico) y similares. Entre los ejemplos de ligandos que contienen fósforo se incluyen fosfinas (por ejemplo trifenilfosfina, aminofosfinas) y similares. Entre los ejemplos de ligandos coordinadores del cobre que contienen nitrógeno se incluyen heterociclos de nitrógeno (por ejemplo triazoles, tetrazol, oxazoles, piridinas y

65

similares) y aminas (por ejemplo aminas terciarias). Los ligandos coordinadores del cobre pueden incluir cualquiera de entre una combinación de azufre, nitrógeno y fósforo, y grupos ligandos que contienen oxígeno si se desea, por ejemplo aminas terciarias sustituidas con triazol, sustituidas con tiofeno, sustituidas con sulfuro, sustituidas con oxazol o sustituidas con disulfuro, y similares.

Preferentemente, el ligando coordinador del cobre es un ligando de amina. El ligando de amina puede comprender cualquier amina, aunque preferentemente comprende una amina terciaria. Las trialkilaminas (por ejemplo las trialkilaminas C<sub>1</sub> a C<sub>22</sub>, tales como trietilamina (TEA), diisopropiletilamina (DIPEA) y similares), las aminas terciarias sustituidas con heterociclo de nitrógeno, por ejemplo aminas terciarias sustituidas con triazol, tales como tris((1-*terc*-butil-1H-1,2,3-triazolil)metil)amina (TTTA) y tris((1-bencil-1H-1,2,3-triazolil)metil)amina (TBTA), resultan preferentes en algunas formas de realización. Otras aminas terciarias sustituidas con triazol adecuadas se dan a conocer en la solicitud de patente PCT nº PCT/US2008/010739 copropietaria, publicada con el nº de documento WO 2009/038685.

El medio de reacción líquido puede comprender, consistir esencialmente o consistir de un solvente orgánico aprótico y/o un alcohol y/o agua. Generalmente se selecciona un solvente adecuado basándose en las solubilidades de los diversos reactivos, catalizadores, ligandos y/o productos, tal como es bien conocido de la técnica. Entre los ejemplos no limitativos de tipos adecuados de solventes apróticos se incluyen éteres (por ejemplo tetrahidrofurano (THF), éter dietílico, dimetoxietano (DME) y similares), amidas (por ejemplo dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidinona y similares, así como ureas sustituidas con alquilo, tales como N,N-dimetilpropilen-urea y similares), nitrilos (por ejemplo acetonitrilo), hidrocarburos (por ejemplo tolueno, xilenos, éteres de petróleo, y similares), ésteres (por ejemplo acetato de etilo), cetonas (por ejemplo acetona, metiletil-cetona (MEK) y similares) e hidrocarburos halogenados (por ejemplo un hidrocarburo clorado, tal como diclorometano, y similares), así como combinaciones de cualquiera de los anteriormente indicados. Entre los ejemplos no limitativos de alcoholes adecuados se incluyen metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, isobutanol, sec-butanol, *terc*-butanol y similares, así como combinaciones de cualquiera de los anteriormente indicados. Si se desea, el medio líquido puede contener otros materiales y aditivos funcionales bien conocidos, tales como tampones del pH, surfactantes (por ejemplo surfactantes aniónicos, tales como dodecilsulfato sódico (SDS), surfactantes no iónicos, tales como polietilenglicol, un alcohol etoxilado, y similares, un surfactante catiónico, o un surfactante zwitteriónico), agentes reductores, agentes oxidantes, agentes antiespumantes, dispersantes y similares, para ajustar las propiedades químicas y físicas del medio, por ejemplo para ayudar en la solubilización de los reactivos, y similares.

En algunas formas de realización, la azida orgánica se pone en contacto con por lo menos una cantidad estequiométrica del 1-haloalquino basándose en la cantidad molar de la azida en la azida orgánica y la cantidad molar del alquino en el 1-haloalquino. En otras formas de realización, la azida orgánica se pone en contacto con una cantidad inferior a la estequiométrica del 1-haloalquino basada en la cantidad molar de azida en la azida orgánica y la cantidad molar de alquino en el 1-haloalquino. En todavía otras formas de realización, la azida orgánica se pone en contacto con una cantidad superior a la estequiométrica del 1-haloalquino basándose en la cantidad molar de la azida en la azida orgánica y la cantidad molar del alquino en el 1-haloalquino.

Si se desea, el procedimiento de la presente invención puede incluir la etapa adicional de separar el compuesto 1,2,3-triazol 1,4,5-sustituido del ligando coordinador del cobre y cualesquiera materiales o aditivos que contienen cobre que pueden encontrarse presentes. Dicha separación puede llevarse a cabo mediante cualquier técnica adecuada, incluyendo, aunque sin limitación, la extracción, la extracción contracorriente, la precipitación, la cromatografía (por ejemplo la cromatografía en capa fina (CCF), la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), la cromatografía de gases, la cromatografía líquida preparativa y similares), la trituración, la filtración, la cristalización o cualquier combinación de dichas técnicas. Evidentemente el experto ordinario en la materia de las separaciones químicas seleccionará una técnica de separación que sea compatible con las propiedades físicas y químicas de los materiales que se separan, tal como es bien conocido de la técnica. Además, algunas formas de realizaciones preferidas se incluyen la etapa adicional de aislamiento del compuesto 1,2,3-triazol 1,4,5-sustituido a partir del medio de reacción líquido. Dicho aislamiento puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante las técnicas de separación indicadas anteriormente.

Sin embargo, entre otras formas de realización preferidas de la presente invención se incluyen la puesta en contacto del compuesto 1,2,3-triazol 1,4,5-sustituido con un ácido arilborónico en presencia de un catalizador de Pd(0), sustituyendo de esta manera el sustituyente 5-halo del triazol con la parte arilo del ácido arilborónico. Alternativamente, el procedimiento puede incluir la etapa adicional de la puesta en contacto del compuesto 1,2,3-triazol 1,4,5-sustituido con un agente reductor para sustituir el sustituyente 5-halo por un hidrógeno.

El componente azida orgánica del presente procedimiento puede ser cualquier material orgánico sustituido con azida, incluyendo, aunque sin limitación, cualquiera de dichas azidas orgánicas que han sido utilizadas en la bien conocida reacción de cicloadición de azida-alquino catalizada por cobre (CAACu) entre acetilenos y azidas orgánicas terminales. De manera similar, puede utilizarse cualquier alquino terminal en los presentes procedimientos tras la conversión en un 1-haloalquino (por ejemplo un 1-yodoalquino), particularmente cualquiera de dichos alquinos que se ha demostrado que participan en la reacción de CAACu. Los alquinos terminales pueden convertirse convenientemente en un 1-yodoalquino mediante el procedimiento descrito en la presente memoria. Entre las revisiones de la reacción de CAACu que ilustran el amplio abanico de azidas orgánicas y alquinos terminales que

pueden ciclizarse en la reacción de CAACu, se incluyen, por ejemplo, Peng Wu y Valery V. Fokin, *Aldrichemica Acta* 40(1):7-17, 2007; John E. Moses y Adam D. Moorhouse, *Chemical Society Reviews* 36:1249-1262, 2007, y Rolf Breinbauer y Maja Köhn, *ChemBioChem*. 4:1147-1149, 2003, así como las referencias citadas en la presente memoria.

El rango de fracciones orgánicas que pueden incluirse en las azidas orgánicas y 1-haloalquinos 2-sustituídos en el procedimiento de la presente invención es virtualmente ilimitado, y entre ellas se incluyen, por ejemplo, grupos alquilo simples y complejos (entre ellos alquilos de cadena lineal y ramificada, terpenos, esteroides, fullerenos y similares), grupos aromáticos (por ejemplo fenilo, naftilo, antrilo y similares), grupos heterocíclicos (entre ellos heterociclos basados en el nitrógeno, el oxígeno y/o el azufre), grupos heteroaromáticos (entre ellos grupos heteroaromáticos basados en el nitrógeno, el oxígeno y/o el azufre), carbohidratos (por ejemplo azúcares, oligosacáridos, polisacáridos y similares), aminoácidos, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos, materiales poliméricos (por ejemplo polietilenglicoles, poliestirenos, poliamidas, poliácridatos y similares), incluyendo biomoléculas de todos los tipos, así como materiales que portan sustituyentes funcionales, tales como alcoholes, ácidos, tioácidos, ácidos hidroxámicos, aminas, tioles, sulfuros, disulfuros, amidas, ureas, ésteres, éteres, carbonatos, haluros, ácidos sulfónicos, sulfóxidos, sulfonas, sulfonamidas, sulfatos, fosfatos, fosfuros, fosfonatos, fosfonamidas y similares, así como combinaciones de dos o más de los anteriormente indicados.

Además, el 2-sustituyente del 1-haloalquino puede ser un hidrógeno, o puede comprender un grupo unido a la posición 2 del 1-haloalquino, por ejemplo mediante un enlace carbono-carbono, un enlace nitrógeno-carbono, un enlace calcógeno-carbono (por ejemplo oxígeno, azufre, selenio y telurio), un enlace silicio-carbono, un enlace estaño-carbono o un enlace fósforo-carbono. De esta manera, una amplia diversidad de tipos de sustituyente (por ejemplo los grupos proto, oxo, amino, sililo, estanilo, tio, seleno, telurio y fosfo) pueden unirse directamente a la posición 4 de los 1,2,3-triazol mediante los procedimientos de la presente invención.

Si se desea, la azida orgánica y el 1-haloalquino 2-sustituído pueden realizarse en un único compuesto, obteniéndose en este caso un producto triazol polimérico. Se ha informado de que los materiales politriazol resultan útiles como matriz polimérica térmicamente resistente para materiales compuestos avanzados (ver, por ejemplo, Wan *et al.*, *J. Appl. Poly. Sci.* 104:1038-1042, 2007). Se ha informado de que los politriazoles se preparan mediante la cicloadición [3+2] de bis-alquinos con bis-azidas, según Tang *et al.*, solicitud publicada de patente US nº 2008/0103273. Son accesibles politriazoles similares que incluyen sustituyentes 5-halo en los anillos triazol mediante el procedimiento de la presente invención, mediante la utilización de bis-1-haloalquinos.

Además, el 1-haloalquino puede sustituirse con otra fracción alquino (por ejemplo un 1-haloalquino, un alquino terminal o un alquino interno), que puede utilizarse en una síntesis escalonada de bis-triazoles, utilizando la reacción de acoplamiento de azida-1-haloalquino catalizada por cobre de la presente invención, opcionalmente en combinación con la reacción de CAACu de alquinos terminales o el acoplamiento de azida-alquino catalizada por rutenio de alquinos internos (por ejemplo tal como se indica en el documento nº WO 2007/041451) para producir bis-triazoles que incluyen una diversidad de diferentes sustituyentes en los dos anillos triazol de los productos acoplados.

La cicloadición catalizada por cobre de azidas orgánicas con 1-haloalquinos, tal como se indica en la presente memoria, puede utilizarse ventajosamente en muchas áreas de la química orgánica y bioorgánica, incluyendo, por ejemplo, la bioconjugación (ver Moses y Moorhouse, *supra*), en la que una biomolécula modificada para incluir una azida o un 1-haloalquino se hace reaccionar con un 1-haloalquino o una azida orgánica, respectivamente, para unir la biomolécula a otro material orgánico (por ejemplo un grupo PEG o un pigmento fluorescente). Si se desea, el otro material orgánico mismo puede ser una biomolécula. Entre los ejemplos de biomoléculas se incluyen, aunque de manera no limitativa, proteínas, enzimas, aminoácidos, citoquinas (por ejemplo interferón-beta, "IFN $\beta$ "), quimioquinas, ácidos nucleicos, carbohidratos, lípidos y conjugados complejos de los mismos.

Por ejemplo, una proteína puede modificarse para incluir un 1-yodoalquino, que a continuación puede hacerse reaccionar con una azida sustituida con polietilenglicol (PEG) para introducir un grupo PEG en la proteína mediante un enlace triazol. A la inversa, la proteína puede modificarse para incluir un grupo azida, y el compuesto PEG puede incluir el grupo 1-yodoalquino. Estas reacciones también pueden utilizarse para glucosilar una proteína, por ejemplo mediante modificación de un compuesto glucosilo con un 1-haloalquino o una azida y la reacción con una proteína o péptido adecuadamente sustituido. El presente procedimiento también puede resultar útil para unir diversos compuestos marcadores e informadores (por ejemplo un compuesto fluorescente) en una biomolécula, tal como una proteína. Por ejemplo, debido a que el sustituyente halo se mantiene en el producto triazol, el presente procedimiento puede utilizarse para introducir un yodo radioactivo en una biomolécula, mediante la utilización de un 1-yodoalquino marcado con radio-yodo, a modo de reactivo (es decir, uno en el que por lo menos parte del yodo es <sup>131</sup>I). En otro ejemplo, puede introducirse un grupo que contiene boro-10 en una biomolécula o un compuesto de PEG para la utilización en la terapia de neutrones para el tratamiento de cánceres.

Se ha demostrado que la pegilación proporciona varias ventajas en el campo farmacéutico, incluyendo la mejora de la administración de materiales a través de la barrera hematocefálica. Por ejemplo, la pegilación de la interleuquina-10 (IL-10, un potente regulador glial y analgésico para el dolor neuropático) y del factor neutrófico derivado del

5 cerebro (FNDC) se ha informado que mejoran significativamente la distancia de penetración de la proteína en el tejido de la médula espinal, incrementando simultáneamente además la semivida biológica del fármaco (ver Soderquist *et al.*, J. Biomed. Mater. Res. A, 1 de dic. de 2008, publicación electrónica). El procedimiento de la presente invención proporciona un procedimiento alternativo para la pegilación de las proteínas. Por ejemplo, puede condensarse un compuesto azido PEG con una proteína sustituida con 1-haloalquino o puede condensarse un 1-haloalquino pegilado con una proteína sustituida con azida tal como se indica en la presente memoria.

10 Los procedimientos para introducir un grupo azida o un grupo acetileno en un compuesto PEG o una proteína son conocidos de la técnica. por ejemplo, la patente US nº 4.041.041 describe un procedimiento para preparar aminoácidos sustituidos con acetileno terminal, que pueden convertirse en 1-yodoalquinos mediante los procedimientos descritos en la presente memoria. La introducción de dicho aminoácido en una proteína (por ejemplo en el extremo C-terminal, el extremo N-terminal o en una cadena lateral) seguidamente proporciona una proteína sustituida con 1-yodoalquino para la reacción con un compuesto azido-PEG. Una ventaja adicional del presente procedimiento es que el PEG se introduce conjuntamente con una fracción triazol, proporcionando una funcionalidad adicional a la proteína pegilada.

15 Dichas reacciones de bioconjugación han sido ampliamente investigadas en el caso de la reacción de CAACu. Una ventaja particular del presente procedimiento es que el sustituyente halo del 1-haloalquino se mantiene en el triazol en la posición 5. Este sustituyente halo puede utilizarse para funcionalizar adicionalmente el triazol en la posición 5. por ejemplo, puede sustituirse un sustituyente yodo en la posición 5 del triazol por otro grupo, tal como un grupo arilo (por ejemplo mediante acoplamiento catalizado por Pd(0) con un ácido arilborónico), un grupo carboxilo (por ejemplo mediante una reacción de carbonilación catalizada por metal), un grupo sulfuro (por ejemplo mediante sustitución nucleofílica catalizada por cobre del yodo por un tiol) y similares. Dichos nuevos grupos funcionales pueden ellos mismos ser modificados adicionalmente, tal como se desee para incluir otra funcionalidad. De esta manera, el sustituyente 5-halo proporciona una palanca versátil para la modificación adicional de los compuestos 1,2,3-triazol formados mediante los presentes procedimientos.

20 En otras aplicaciones, el procedimiento de la presente invención puede utilizarse para formar dendrones y dendrímeros funcionalizados con triazol, así como materiales poliméricos, tal como recubrimientos adhesivos funcionalizados, tal como es conocido para la reacción de CAACu (ver, por ejemplo, los documentos nº WO 2006/995046, nº WO 2006/012569, nº WO 2007/011967 y nº WO 2007/012001), aunque con la ventaja adicional de incluir un sustituyente yodo o halo útil en el anillo triazol.

25 En la presente memoria se describe un procedimiento para preparar 1-yodoalquinos. El procedimiento comprende poner en contacto un alquino terminal con un agente yodante electrofílico (por ejemplo una N-yodoamina, tal como N-yodomorfolina, una yodo-amida, tal como N-yodosuccinimida, etc.) en presencia de un catalizador cuproso, tal como yoduro cuproso y similares, en un solvente aprótico (por ejemplo THF o cualquier otro solvente aprótico, tal como los indicados anteriormente en relación al medio de reacción líquido), proporcionando un 1-yodoalquino. En la medida en que Cu(II) puede reducirse fácilmente en la forma cuprosa, las sales de Cu(II) también sirven como fuente de catalizador cuproso. La reacción entre el agente yodante electrofílico y la fracción alquino terminal se produce de manera ventajosa e inesperada con un alto rendimiento a temperatura ambiente, tal como se demostrará en los ejemplos proporcionados en la presente memoria. El catalizador preferentemente se encuentra presente en una cantidad catalítica (por ejemplo en una cantidad inferior a la estequiométrica respecto a la fracción alquino). Preferentemente el catalizador cuproso se encuentra presente en una cantidad comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,01% y 1% molar, basado en un mol de fracción alquino presente (por ejemplo una cantidad comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10% molar o aproximadamente 5% molar).

30 En la presente memoria se proporcionan determinados aspectos y características de la presente invención en los ejemplos ilustrativos y comentario siguientes, haciendo referencia a las figuras, esquemas y tablas en los dibujos adjuntos.

35 Los presentes inventores han descubierto que los 1-haloalquinos, particularmente los 1-yodoalquinos, que son acetilenos internos estables y fácilmente accesibles (ver infra), muestran una reactividad excepcional en la reacción de ciclización catalizada por cobre con las azidas orgánicas. En efecto, su reactividad con 1-yodoalquinos hacia azidas en la reacción de cicloadición catalizada por cobre aparentemente supera la de los alquinos terminales. A modo de beneficio adicional, los productos de la reacción, los 5-yodo-1,2,3-triazoles, son productos intermedios sintéticos versátiles que permiten la funcionalización adicional. Aunque se conocen varias síntesis de yodotriazoles, las reacciones requieren cantidades estequiométricas de catalizadores de cobre y utilizan reactivos de halogenación electrofílicos reactivos (por ejemplo cloruro de yodo y N-bromosuccinimida). Ver, por ejemplo, (a) Y.M. Wu, J. Deng, Y. Li, Q. Y. Chen, *Synthesis*, 1314, 2005; (b) L. Li, G. Zhang, A. Zhu, L. Zhang, *J. Org. Chem.* 73:3630, 2008. Además, algunos procedimientos requieren tiempos de reacción prolongados y generan mezclas de 5-H- y 5-yodo-triazoles. Ver, por ejemplo, (a) I. Pérez-Castro, O. Caamano, F. Fernández, M.D. García, C. López, E. De Clercq, *Org. Biomol. Chem.* 5:3805, 2007; (b) Kuijpers *et al.* recientemente han informado de una síntesis elegante de 5-bromo-1,2,3-triazoles a partir de 1-bromoalquinos; sin embargo, las reacciones requerían 40% molar de Cu(I)/Cu(II),

una temperatura elevada durante 16 a 50 horas para completar la reacción; B.H.M. Kuijpers, G.C.T. Dijkmans, S. Groothuys, P.J.L.M. Quaedflieg, R.H. Blaauw, F.L. van Delft, F. P.J.T. Rutjes, Synlett, 3059, 2005.

5 En la presente memoria se da a conocer un procedimiento general, rápido y operativamente sencillo para la síntesis quimio- y regio-selectiva de 5-yodo-1,2,3-triazoles 1,4,5-trisustituidos a partir de azidas orgánicas y yodoalquinos. La catálisis preferentemente se lleva cabo con yoduro de Cu(I) en presencia de un ligando coordinador de cobre, tal como una amina (preferentemente una amina terciaria). También se examinaron otros ligandos, tales como dimetilsulfuro, trifenilfosfina, ácido tiofén-2-carboxílico, tiofenol y difenilsulfuro y se encontró que facilitaban las reacciones de cicloadición de azida/1-yodoalquino catalizadas por cobre según la presente invención.

10 Un estudio inicial de las condiciones experimentales, que incluían un amplio abanico de sales de Cu(I) y Cu(II), solventes y ligandos, reveló que la reacción de yodoalquino 1 y azida 2 era catalizada por yoduro de Cu(I)/trietilamina (TEA) en THF, proporcionando 5-yodo-1,2,3-triazol 3 como producto principal, conjuntamente con cantidades variables de 5-proto- y 5-alquiniol-triazoles 4 y 5, respectivamente (ver la Tabla 1, entrada 2, figura 2). Se asignó la regioquímica de 3 mediante la reducción del centro 5-yodo para proporcionar 5-H-triazol, 4.

15 La inclusión de un ligando coordinador del cobre, tal como un ligando de amina resulta importante, ya que no se observó ninguna reacción al omitir la TEA (ver la Tabla 1, entrada 1, en la figura 2). Además, la reacción mostró una fuerte dependencia de la cantidad de TEA (Tabla 1, entradas 1, 3 y 4, figura 2). De esta manera, se generó 5-yodo-triazol 3 como producto único con un rendimiento excelente simplemente utilizando un exceso (2 equiv.) de TEA. Esta tendencia también se producía con otros ligandos de amina terciaria, aunque el 5-yodotriazol deseado se obtuvo con un rendimiento más bajo (Tabla 1, entrada 4, ver 6 y 8, figura 2).

20 La velocidad y quimioselectividad observadas de la reacción eran dependientes de la naturaleza del ligando de amina. Por ejemplo, la eficiencia de la reacción era marcadamente reducida y se formaba 5-alquiniol triazol 5 como producto principal al sustituir TEA por 1,2-diaminas (Tabla 1, entradas 8 y 9, figura 2). Las piridinas, tales como 2,6-lutidina, resultaron menos efectivas, mientras que la 1,10-fenantrolina resultó inefectiva bajo las condiciones utilizadas (Tabla 1, entradas 7 y 10, figura 2). En contraste, los ligandos de tris((1,2,3-triazol)metil)amina (ver B. Gerard, J. Ryan, A.B. Beeler, J.A. Porco, Jr., Tetrahedron 62:6405, 2006) se descubrió que eran altamente eficientes en dicha cicloadición. Tanto tris((1-bencil-1H-1,2,3-triazolil)metil)amina (TBTA) como su análogo *tert*-butilo, tris((1-*tert*-butil-1H-1,2,3-triazolil)metil)amina (TTTA) (Tabla 1, entradas 11 y 12), proporcionaron exclusivamente 5-yodotriazol 3 como producto, con un rendimiento excelente. Además, estos ligandos aceleraron marcadamente la reacción, reduciendo el tiempo hasta su finalización de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 45 minutos.

25 Basándose en dichas observaciones, la TTTA emerge como un ligando preferente para la construcción rápida y quimioselectiva de 5-yodo-1,2,3-triazoles. Cabe destacar la observación de que los sistemas tanto de CuI-TTTA como de CuI-TEA eran compatibles con una amplia diversidad de solventes (Tabla 2, figura 3). Aunque algunos solventes no presentaron un efecto significativo sobre la velocidad de la reacción, la selectividad no resultó afectada significativamente, ni siquiera al llevar a cabo la reacción en solventes próticos (por ejemplo alcoholes y agua).

30 El sistema catalítico CuI-TTTA se aplicó a una serie de azidas y 1-yodoalquinos estructural y funcionalmente diversos (figura 4). En todos los casos se obtuvieron exclusivamente 5-yodo-1,2,3-triazoles como producto. Debido a las suaves condiciones de reacción, elevada quimioselectividad y baja carga de catalizador de cobre, el trabajo de reacción habitualmente resultó tan sencillo como la trituración seguido de la filtración. En consecuencia, este procedimiento permite fácilmente el escalado y se pudieron preparar 5-yodotriazoles 6 y 15 representativos en cantidades multigramo. Además, el abanico diverso de grupos funcionales tolerados por dicha ciclización destaca como una característica particularmente excepcional. Podrían utilizarse sustratos tanto estéricamente exigentes (por ejemplo 10 y 22) como funcionalmente densos (por ejemplo 7 y 17). De esta manera, la cicloadición de azida-yodoalquino proporciona un medio altamente ortogonal de ligación química.

35 La utilidad de dicha cicloadición fue potenciada mediante el desarrollo de una síntesis simple y altamente eficiente de 1-yodoalquinos a partir de alquinos terminales (figura 5). Se trataron alquinos terminales con N-yodomorfolina 23 (preparada según el procedimiento de Rice, patente US nº 2.290.710) en presencia de CuI, proporcionando los 1-yodoalquinos correspondientes en 30 a 60 minutos. Los productos obtenidos pudieron aislarse simplemente pasando la mezcla de reacción a través de un filtro de gel de sílice o alúmina, rindiendo los 1-yodoalquinos deseados con un rendimiento entre bueno y excelente.

40 Dada la velocidad y fidelidad con la que pueden sintetizarse ahora los 1-yodoalquinos, se desarrolló un protocolo en dos etapas y en un reactor (figura 6) para la preparación de 5-yodo-1,2,3-triazoles. Se purificó parcialmente el 1-yodoalquino mediante filtración a través de alúmina neutra antes de la introducción del componente azida. La adición de reactivos yodantes electrofílicos (N-yodomorfolina, ICI, NIS, etc.) a una solución que contenía CuI-TTTA, la azida diana y el alquino terminal proporcionó rápidamente el 1-yodoalquino correspondiente, aunque no consiguió fomentar la posterior cicloadición. Este fracaso probablemente se debe a la interrupción del complejo catalíticamente activo, mediante oxidación del metal o por el desplazamiento/destrucción del ligando. Este procedimiento proporcionó 5-yodotriazoles 28-30 con una eficiencia comparable a la observada con los 1-yodoalquinos aislados.

- Dicha secuencia pudo extenderse adicionalmente a la síntesis de 1,4,5-triaril-1,2,3-triazoles 31-33 (figura 7) mediante el ensamblaje del 5-yodotriazol y la posterior utilización del acoplamiento cruzado catalizado por Pd(0) con un ácido arilborónico apropiado. Ver, por ejemplo, J. Deng., Y.-M. Wu, Q.-Y. Chen, *Synthesis*, 2730, 2005. Esta construcción simple en etapas evita la purificación de cualesquiera productos intermedios y proporciona simultáneamente un control completo sobre la colocación de sustituyentes en torno al núcleo 1,2,3-triazol, permitiendo el fácil acceso a todas las permutaciones regioisoméricas de los triariltriazoles 31-33. Este resultado es notable, ya que una síntesis regiocontrolada similar no resultaría posible mediante la cicloadición 1,3-dipolar térmica o catalizada por rutenio debido al elevado grado de similitud entre los grupos arilo (fenilo, toliolo y p-metoxifenilo).
- Dicha nuevamente descubierta cicloadición catalizada por Cu(I) comparte algunas similitudes con el procedimiento de CAACu anteriormente conocido (que utiliza acetilenos terminales); sin embargo, los modos de activación de los yodo-alquinos y alquinos terminales por el cobre son claramente diferentes. Se indican de manera generica en la figura 8 algunas propuestas mecanísticas. Una posible ruta es similar a la propuesta para la CAACu (F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V.V. Rostovtsev, L. Noodleman, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* 127:210, 2005) e implica la formación del complejo  $\sigma$ -acetiluro 35 como el primer producto intermedio clave (figura 8, a). Ver, por ejemplo, P. Siemsen, R.C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39:2632, 2000. Tras la coordinación de la azida mediante el nitrógeno proximal se produce la ciclización, rindiendo los triazoles cuprados 38. El intercambio de Cu(I) mediante metátesis del enlace  $\sigma$  con yodoalquino 34 completa el ciclo, liberando yodotriazol 39 y regenerando el acetiluro 35.
- Alternativamente, el cobre podría activar el yodoalquino mediante la formación de un producto intermedio complejo  $\pi$  (figura 8, b), que seguidamente se une a la azida, produciendo el complejo 41. A continuación se produce la ciclización mediante un estado de transición de tipo vinilideno, 42, proporcionando yodotriazol 39. Se ha propuesto un estado de transición similar para explicar la participación de productos intermedios de di-cobre en la reacción de CAACu, (a) M. Ahlquist V.V. Fokin, *Organometallics* 26:4389, 2007, (b) B.F. Straub, *Chem. Comm.*, 3868, 2007. La característica distintiva de dicha ruta es que el enlace C-I no se corta ni reforma en ningún momento durante la catálisis.
- Aunque no se ha completado un examen en detalle del mecanismo, actualmente se prefiere la ruta "b", basándose en estudios preliminares y los resultados de experimentos de optimización de la reacción. El argumento principal que apoya esta hipótesis es que la formación exclusiva del 5-yodotriazol, incluso al llevar a cabo la reacción en solventes próticos (Tabla 2, figura 3) o con sustratos que contienen protones ácidos (figura 4, compuestos 11, 15 y 22). En el caso de que la ruta "a" fuese operativa, el producto intermedio triazol cuprado 38 podría atraparse con otros electrófilos, incluyendo un protón, produciendo de esta manera una mezcla de 5-yodo y 5-prototriazoles. La ausencia de estos últimos productos apoya la hipótesis de que la ruta "a" no es dominante.
- La nueva reacción de cicloadición catalítica permite una síntesis rápida, controlada ya práctica de 1,2,3-triazoles 1,4,5-trisustituídos. Esta reacción muestra un amplio abanico de sustratos, excelente compatibilidad con grupos funcionales y una notable tolerancia a solventes proporcional a la reacción CAACu más familiar con alquinos terminales. Además de estos beneficios prácticos inmediatos, la reactividad exquisita y sin precedentes de los 1-yodoacetilenos dados a conocer en la presente memoria sirve de potente herramienta para sondear el mecanismo de las transformaciones catalizadas por cobre de los alquinos, incluyendo la reacción CAACu.
- La figura 9 proporciona una ilustración esquemática de una reacción de bioconjugación utilizando el procedimiento de la presente invención. En la figura 9, se hace reaccionar 1-yodoalquino sustituido con PEG 48a con IFN $\beta$  sustituido con azida 49, en presencia de CuBr o CuSO $_4$ , ditioneitol (DTT, un agente reductor), tris((1-bencil-1H-1,2,3-triazolil)metil)amina (TBTA) como ligando para el cobre, y opcionalmente dodecilsulfato sódico (SDS) en un medio acuoso, proporcionando un derivado IFN $\beta$  pegilado 50a que presenta un sustituyente yodo en la posición 5 del anillo triazol, que puede funcionalizarse adicionalmente en triazol 51 mediante conversión del sustituyente yodo en otro grupo funcional (por ejemplo para introducir otro grupo PEG, un grupo aromático, un carbohidrato, un ácido carboxílico, etc.). En el caso de que se introduzca un grupo de yodo radioactivo en 1-yodoalquino sustituido con PEG (por ejemplo 131I, tal como en 48b), el triazol resultante 50b se marcará también con 131I. La pegilación con el enlace yodotriazol puede proporcionar una oportunidad para la pegilación adicional si se desea, mediante sustitución del sustituyente yodo.
- Además, el presente procedimiento puede utilizarse para preparar varios materiales útiles diferentes de uso terapéutico o diagnóstico. Por ejemplo, se han utilizado compuestos de boro como fuente secundaria de radiación en el tratamiento de tumores cerebrales (gliomas). Ver, por ejemplo, Barth *et al.*, *J. Neuro-Oncology* 33:3-7, 1997. Se administra en un tumor (por ejemplo un glioma) el compuesto de boro (por ejemplo sulfhidril-borano, Na $_2$ B $_{12}$ H $_{11}$ SH (BSH), p-dihidroxiborilfenilalanina (BPA), un polímero sustituido con boro, un anticuerpo sustituido con boro dirigido, y similares) y después se irradia, *in situ*, con neutrones. Al absorber un neutrón el átomo de boro-10 en el compuesto de boro, experimenta fisión, formando litio-7 y una partícula alfa energética. Las partículas alfa de alta energía formadas en la reacción de fisión son altamente efectivas en la eliminación de las células tumorales.
- Los materiales de boro-10 dirigidos a tejido pueden resultar útiles en dichos tratamientos de cáncer. El procedimiento de la presente invención proporciona un procedimiento general para preparar compuestos de boro

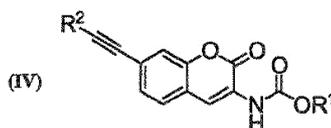
dirigidos. La figura 10 proporciona una ilustración esquemática de un enfoque de adición de un material que contiene boro-10 a un compuesto andamiaje de direccionamiento, tal como una biomolécula (por ejemplo una proteína, un anticuerpo y similar) o un polímero (por ejemplo un grupo de polietilenglicol). En la figura 10, se acopla una molécula de andamiaje (I) con un 1-yodoalquino sustituido con boro (II) en presencia de un catalizador de cobre y un ligando de amina (por ejemplo TTTA) para formar un triazol (III) que incluye un sustituyente que contiene boro en la posición 5 de una fracción 5-yodo-1,2,3-triazol y el grupo de andamiaje en la posición 1 del triazol. A continuación, la molécula dirigida (III) puede administrarse en un tumor e irradiarse con neutrones para liberar partículas alfa de alta energía para unirse a las células tumorales. Evidentemente a modo de alternativa la molécula de andamiaje puede sustituirse por un 1-yodoalquino y el compuesto de boro puede unirse al extremo de una azida, de manera que la molécula plataforma sustituida con boro resultante presente el andamiaje unido en la posición 4 del triazol y el sustituyente que contiene boro unido en la posición 1 del triazol.

Puede utilizarse un sustituyente PEG para potenciar el transporte de un compuesto de boro a través de la barrera hematocefálica, tal como se ha observado para otros agentes terapéuticos pegilados. Pueden prepararse compuestos borano pegilados ejemplares útiles para la terapia de neutrones de los gliomas tal como se muestra en la figura 11. En una forma de realización, la maleimida sustituida con azida 52 se hace reaccionar con  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$  para formar succinimida sustituida con borano 54, que seguidamente puede condensarse con un 1-yodoalquino pegilado según el procedimiento de la presente invención, proporcionando un compuesto triazol pegilado sustituido con borano 55. Alternativamente, el compuesto maleimida sustituido con 1-yodoalquino 56 puede hacerse reaccionar con  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$  para formar 1-yodoalquino sustituido con borano 57, que seguidamente puede condensarse con una azida pegilada, proporcionando compuesto de triazol pegilado sustituido con borano 58.

En todavía otro ejemplo alternativo, la fracción borano puede incorporarse en un yodotriazol pegilado formado mediante el presente procedimiento mediante la sustitución del grupo yodo. Por ejemplo, tal como se muestra en la figura 11, el ácido fenilborónico sustituido con epoxi 59 puede hacerse reaccionar con  $\text{Na}_2\text{B}_{12}\text{H}_{11}\text{SH}$  para formar ácido fenilborónico sustituido con borano 60a. Opcionalmente, el grupo hidroxilo de 60a puede pegilarse para formar el compuesto 60b. El acoplamiento catalizado por Pd(0) del ácido borónico 60a con un 5-yodotriazol pegilado (61) formado mediante el procedimiento de la presente invención proporciona seguidamente un compuesto de borano pegilado 62a. Alternativamente, el ácido borónico pegilado 60b puede acoplarse con un yodotriazol 61 (que también puede pegilarse si se desea) para formar otro tipo útil de borano pegilado, es decir, 62b.

En la figura 12 se muestra un ejemplo de bioconjugación para introducir una fracción de pigmento fluorescente. Puede condensarse un andamiaje de biomolécula 63 (por ejemplo una proteína tal como un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo, tal como un fragmento  $\text{F}(\text{ab})_2$ ) con maleimida sustituida con azida 52 para proporcionar un andamiaje sustituido con azido 64. La condensación de la azida 64 con un pigmento coumarina sustituido con 1-yodoalquino 65 proporciona una biomolécula acoplada con un pigmento coumarina sustituido con yodotriazol. De esta manera, se acopló albúmina de suero bovino (ASB, el compuesto de andamiaje de la biomolécula) a coumarina 65 para formar ASB marcado fluorescentemente 66b. Resulta interesante que la coumarina 65 y su precursor de alquino terminal 67 no son fluorescentes pero son fluorogénicos al reaccionar con azidas según el procedimiento de la presente invención. Los compuestos triazol 68 y 69 emiten fluorescencia de color azul o amarillo, respectivamente.

Cada uno de los nuevos compuestos 65, 67, 68 y 69 mostrados en la figura 12 son materiales útiles para el marcaje fluorescente de biomoléculas tales como proteínas. De acuerdo con lo anterior, en la presente memoria se describen compuestos coumarina sustituidos con alquino fluorogénicos de la fórmula general IV:

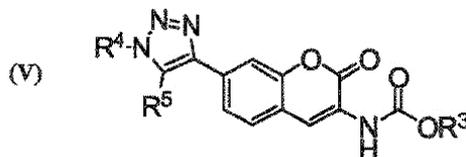


en la que  $\text{R}^1$  puede ser H, alquilo (por ejemplo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ , tal como metilo, etilo, propilo, t-butilo y similares), arilalquilo (por ejemplo alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$  sustituido con arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ , tal como bencilo, 2-feniletilo, naftilmetilo y similares), arilo (por ejemplo arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ , tal como fenilo, naftilo y similares), alquilarilo (por ejemplo arilo  $\text{C}_6\text{-C}_{14}$  sustituido con alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ , tal como toliilo, xililo, nonilfenilo, 2-metilnaftilo y similares), heteroarilo (por ejemplo un grupo aromático N, O y/o S heterocíclico, tal como piridilo, fenantrilo, oxazolilo, tiazolilo, azolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo y similares) y una fracción heterocíclica (por ejemplo un grupo N, O y/o S heterocíclico, tal como una amina cíclica, amida, urea, imida, sulfuro, disulfuro, sulfóxido, sulfona, éter, éster, carbonato y similares), incluyendo opcionalmente uno o más sustituyentes, tales como alcoholes, ácidos, tioácidos, ácidos hidroxámicos, ureas, aminas, tioles, sulfuros, disulfuros, ácidos sulfónicos, sulfóxidos, sulfonas, sulfonamidas, sulfatos, ésteres, carbonatos, éteres, haluros, fosfatos, fosfuros, fosfonatos, fosfonamidas y similares.  $\text{R}^2$  puede ser I o  $\text{R}^1$ .

En el caso en que  $\text{R}^2$  es H, el grupo acetileno terminal puede acoplarse con una biomolécula sustituida con azida mediante la reacción de acoplamiento de CAACu. En el caso de que  $\text{R}^2$  sea I, el grupo 1-yodoalquino puede

acoplarse con un andamiaje de biomolécula sustituida con azida mediante el procedimiento de la presente invención. En el caso de que  $R^2$  sea diferente de H o I, el grupo de alquino interno puede acoplarse con un andamiaje de biomolécula sustituida con azida mediante acoplamiento de azida-alquino catalizado por rutenio (ver, por ejemplo, el documento nº WO 2007/041451).

Además, en la presente memoria se describen compuestos de coumarina sustituidos con triazol fluorescentes que presentan la fórmula general V:



en la que  $R^3$  puede ser H, alquilo (por ejemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, tal como metilo, etilo, propilo, t-butilo y similares), arilalquilo (por ejemplo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido con arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, tal como bencilo, 2-feniletilo, naftilmetilo y similares), arilo (por ejemplo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, tal como fenilo, naftilo y similares), alquilarilo (por ejemplo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, tal como toloilo, xililo, nonilfenilo, 2-metilnaftilo y similares), heteroarilo (por ejemplo un grupo aromático N, O y/o S heterocíclico, tal como piridilo, fenantrilo, oxazolilo, tiazolilo, azolilo, furanilo, tiofenilo, triazolilo y similares) y una fracción heterocíclica (por ejemplo un grupo N, O y/o S heterocíclico, tal como una amina cíclica, amida, urea, imida, sulfuro, disulfuro, sulfóxido, sulfona, éter, éster, carbonato y similares), incluyendo opcionalmente uno o más sustituyentes, tales como alcoholes, ácidos, tioácidos, ácidos hidroxámicos, ureas, aminas, tioles, sulfuros, disulfuros, ácidos sulfónicos, sulfóxidos, sulfonas, sulfonamidas, sulfatos, ésteres, carbonatos, éteres, haluros, fosfatos, fosfuros, fosfonatos, fosfonamidas y similares.  $R^4$  puede ser una biomolécula (por ejemplo una proteína, un carbohidrato, un lípido y similares) o  $R^3$ , y  $R^5$  puede ser I o  $R^3$ . La biomolécula puede seleccionarse de entre, por ejemplo, una proteína, un carbohidrato, un aminoácido, un lípido, un nucleótido, un nucleósido y un ácido nucleico.

Opcionalmente, el 1-haloalquino 2-sustituido en el procedimiento de la presente invención puede incluir otro sustituyente 1-haloalquino terminal o interno. En estos casos la fracción o fracciones haloalquino pueden hacerse reaccionar con una azida según el procedimiento de la presente invención, mientras que un sustituyente alquino terminal puede hacerse reaccionar con una azida mediante la reacción de CAACu, y un alquino interno puede hacerse reaccionar con una azida según la reacción de acoplamiento de azida-alquino catalizada por rutenio, proporcionando una síntesis escalonada de bis-triazol. El orden de reacción de los alquinos y azidas puede controlarse en algunos casos mediante las condiciones de reacción específicas utilizadas. La figura 13 proporciona un ejemplo esquemático de este tipo de síntesis escalonada, mientras que la figura 14 proporciona un ejemplo específico. En la figura 13, un compuesto (parte superior) que presenta un sustituyente etino terminal y un sustituyente 1-yodoetino se hace reaccionar secuencialmente mediante una reacción de CAACu y después se lleva a cabo el acoplamiento catalizado por cobre de la presente invención (rama izquierda) o mediante el acoplamiento catalizado por cobre de la presente invención y después se lleva a cabo una reacción de CAACu (rama derecha), proporcionando un compuesto bis-triazol (parte inferior).

En la figura 14, el bis-alquino 70 se hace reaccionar secuencialmente tal como en la figura 13, formando el producto intermedio 71 o 72 y proporcionando finalmente el bis-triazol 73, que incluye dos fracciones triazol sustituidas diferentemente.

La figura 15 proporciona un ejemplo adicional de síntesis de polímero que utiliza un bis-1-yodoalquino (74, A) con una bis-azida (75, B), proporcionando un politriazol de tipo A+B 76. El politriazol 76 puede funcionalizarse adicionalmente mediante acoplamiento catalizado por Pd(0) con ácido fenilborónico, formando el derivado feniltriazol 77, o mediante acoplamiento mediado por acetato de Pd con 1,4-bis-etinilbenceno, formando el derivado polietinilado 78.

Se ilustran posteriormente datos adicionales del presente procedimiento haciendo referencia a procedimientos sintéticos detallados y la caracterización de los reactivos, materiales de partida y/o productos utilizados o preparados en el procedimiento de la presente invención.

Métodos generales. Se registraron los espectros de RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C en instrumentos Bruker DRX-500 y Bruker AMX-400 y se expresaron los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en partes por millón respecto a CHCl<sub>3</sub>, acetona o DMSO residual a modo de estándar interno. Se registraron los espectros de resonancia magnética de protones (RMN-<sup>1</sup>H) a 600 o 500 MHz. Se registraron los espectros de resonancia magnética del carbono (RMN-<sup>13</sup>C) a 150 o 125 MHz. Se llevaron a cabo adquisiciones de RMN a 295°K, a menos que se indique lo contrario. Las abreviaturas son: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuarteto; p, penteto; br s, singlete ancho. Se registraron los espectros de infrarrojos como muestras no diluidas puras utilizando el espectrómetro de infrarrojos con transformada de Fourier ThermoNicolet Avatar 370 con acoplamiento Smart MIRacle™ HATR. Se determinaron los puntos de fusión (pf)

5 utilizando un aparato digital electrotérmico de punto de fusión Barnstead (modelo IA9300) sin correcciones. Los datos de CG-EM se registraron en un sistema de CG Agilent 7890A con un sistema operativo Agilent 5975C Inert MSD operando en el modo de impacto de electrones (IE<sup>+</sup>). Se llevó a cabo HPLC en un Agilent 1100LC/MS con un espectrómetro de masas Agilent 1100 SL (ionización por electropulverización, IEP), eluyendo con ácido trifluoroacético al 0,1% en H<sub>2</sub>O y ácido trifluoroacético al 0,05% en CH<sub>3</sub>CN. Se llevó a cabo espectrometría de masas de alta resolución en un instrumento Agilent ES-TDV. Todas las cromatografías se llevaron a cabo utilizando gel de sílice Merck (40 a 63 μM) con las mezclas de solventes indicadas. Todos los materiales de partida se obtuvieron de las compañías químicas Aldrich, Acros, Fisher, Lancaster o TCI y se utilizaron sin modificación.

10 Los solventes se obtuvieron de las compañías químicas Fisher o Acros y se utilizaron sin modificación (no se realizaron procedimientos de secado adicional, destilación o prácticas de manipulación especial).

15 Síntesis de yoduro de N-yodomorfolina-hidrógeno(yoduro): procedimiento adaptado de Koyama M, Ohtani N., Kai F., Moriguchi I., Inouye S., J. Med. Chem. 30:552-562, 1987. Una solución de yodo (25,40 g, 0,10 moles) en MeOH (400 ml) se trató gota a gota con morfolina (8,71 ml, 0,10 moles). Con la adición, la solución cambió rápidamente de color violeta-marrón oscuro a naranja pálido y se generó un precipitado naranja fino. La solución se agitó durante aproximadamente 45 minutos y después se aisló el sólido mediante filtración. El sólido se transfirió a un matraz de fondo redondo y se secó al vacío. Tras alcanzar el material una consistencia de flujo libre, se introdujo en una botella de plástico y se almacenó en una nevera. Este procedimiento proporcionó N-yodomorfolina-hidrógeno(yoduro) en forma de unos polvos cristalinos naranjas (30,34 g, 0,09 moles, 89%) que se utilizaron sin purificación o caracterización adicional.

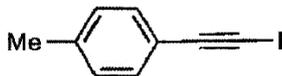
25 Procedimiento general para la síntesis de 1-yodoalquinos-1-yodo-fenilacetileno (1): se disolvió fenilacetileno (8,17 g, 80,00 mmoles) en THF (200 ml) y se trató con Cul (0,76 g, 4,00 mmoles) y N-yodomorfolina (30,00 g, 88,00 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos, después de los cuales se había formado un precipitado blanco fino. La suspensión se vertió sobre un filtro de alúmina neutra (400 ml) y el filtrado se recogió bajo vacío. La fase sólida se lavó con DCM (4x100 ml) y las fracciones orgánicas agrupadas se reunieron y se concentraron mediante evaporación, proporcionando 1 (16,61 g, 72,82 mmoles, 91%) en forma de un aceite amarillo. Este material se utilizó sin purificación adicional.



35 1-Yodo-fenilacetileno (1). Aceite amarillo; IR (ν[cm<sup>-1</sup>]) 3054, 2171, 1596, 1487, 1442, 1069, 1025, 915, 751, 687; RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,45-7,40 (m, J=9,1, 3,9, 2H), 7,33-7,27 (m, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=132,5, 129,0, 128,4, 123,6, 94,4, 6,4.

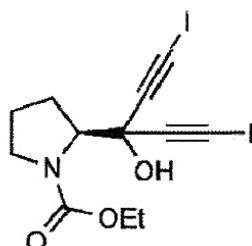


40 4-Yodo-2-metilbut-3-in-2-ol (24). Sintetizado a partir de 2-metilbut-3-in-2-ol utilizando el procedimiento general: 4,3 g, 20,5 mmoles, 87%; aceite transparente; IR (ν[cm<sup>-1</sup>]) 3359, 2981, 2933, 2179, 1697, 1363, 1219, 1161, 956, 903, 770; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=1,50 (s, 6H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=99,3, 67,0, 31,5, -0,4; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>INaO: 232,9434; observado: 232,9443.

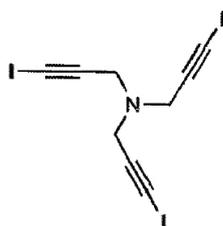


45 1-(Yodoetilnil)-4-metilbenceno (25). Sintetizado a partir de 1-etinil-4-metilbenceno utilizando el procedimiento general, 19,7 g, 81,0 mmoles, 89%; sólido de bajo punto de fusión; IR (ν[cm<sup>-1</sup>]) 3027, 2164, 1904, 1505, 1446, 1178, 1116, 1019, 706; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,32 (d, J=8,1, 2H), 7,11 (d, J=8,0, 2H), 2,34 (s, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=139,2, 132,4, 129,2, 120,5, 94,4, 21,7, 5,2.

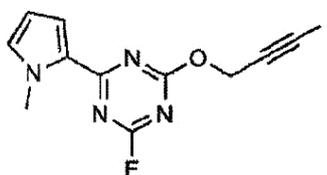
50



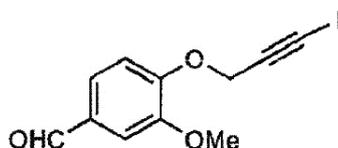
(S)-Etil-2-(3-hidroxi-1,5-diyodopenta-1,4-diin-3-il)pirrolidín-1-carboxilato (26). Sintetizado a partir de 2-(3-hidroxipenta-1,4-diin-3-il)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-etilo utilizando el procedimiento general, 1,8 g, 3,8 mmoles, 84%; polvos blancos; p.f.: 124 a 129°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 2975, 2884, 2182, 1643, 1422, 1382, 1348, 1202, 1127, 1028, 786; RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7,28 (s, 1H), 4,24-4,12 (m, 3H), 3,65 (br s, 1H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,24 (dt, J=14,5, 7,1, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,28 (t, J=7,1, 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =159,2, 93,0, 92,5, 72,0, 68,1, 62,9, 48,7, 30,1, 24,0, 14,8, 3,6, 2,8; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{32}\text{I}_2\text{NNaO}_3$ : 495,8877; observado: 495,8870.



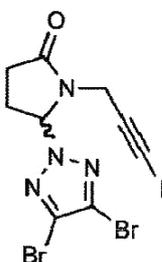
Tris(3-yodoprop-2-ynil)amina (27). Se sintetizó a partir de tripropargilamina utilizando el procedimiento general, 12,9 g, 24,0 mmoles, 79%; polvos blancos; ADVERTENCIA: la muestra explota al calentarla a más de 170°C, manipular este compuesto con precaución; IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 2823, 2194, 1434, 1340, 1326, 1121, 1092, 1000, 970, 943; RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz, DMSO)  $\delta$ =3,46 (s, 6H); RMN- $^{13}\text{C}$  (151 MHz, DMSO)  $\delta$ =88,1, 43,2, 10,1; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_7\text{I}_3\text{N}$ , 509,7707; observado: 509,7708.



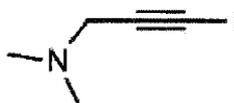
2-Fluoro-4-(3-yodoprop-2-iniloxi)-6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,3,5-triazina. Se disolvió 2,4-difluoro-6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,3,5-triazina (0,75 g, 3,82 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) y se trató secuencialmente con 3-yodoprop-2-in-1-ol (0,626 g, 3,44 mmoles) y DIPEA (0,666 ml, 3,82 mmoles). La muestra se agitó a t.a. durante 25 min., después de los cuales se formó un precipitado y se aisló mediante filtración. El sólido se lavó con hexanos y se secó bajo vacío, proporcionando 26 en forma de un sólido blanco, 1,31 g, 3,66 mmoles, 96%; p.f.=155°C a 158°C; IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3119, 2983, 2191, 1593, 1525, 1433, 1096, 986, 857, 755; RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7,45 (dd, J=3,9, 1,5, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,22 (dd, J=3,8, 2,5, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,09 (s, 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =171,3 (dd, J=328,6, 15,5), 171,3, 169,8, 133,1, 127,9, 121,6, 109,9, 87,6, 57,5, 38,9, 6,1; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FIN}_4$ , 358,9800; observado: 358,9796.



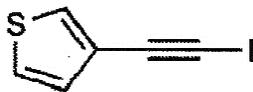
4-(3-Yodoprop-2-iniloxi)-3-metoxibenzaldehído. Se sintetizó a partir de 3-metoxi-4-(prop-2-iniloxi)benzaldehído utilizando el procedimiento general, 1,43 g, 4,52 mmoles, 86%; sólido amarillo; p.f.=121°C a 127°C; IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3003, 2849, 2206, 1686, 1584, 1506, 1280, 1157, 1027, 982, 803, 733, 663; RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =9,85 (s, 1H), 7,44 (dd, J=8,2, 1,5, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,09 (d, J=8,2, 1H), 4,96 (s, 2H), 3,92 (d, J=14,3, 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =191,1, 152,3, 150,1, 131,1, 126,6, 112,6, 109,6, 88,1, 58,2, 56,2, 6,8; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{IO}_3$ , 316,9669; observado: 316,9677.



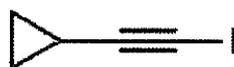
5 5-(4,5-Dibromo-2H-1,2,3-triazol-2-yl)-1-(3-iodoprop-2-ynil)pirrolidín-2-ona. Sintetizado a partir de 5-(4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1-(prop-2-inil)pirrolidín-2-ona utilizando el procedimiento general, 1,21 g, 2,55 mmoles, 89%; sólido ceroso; IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 2980, 2191, 1729, 1375, 1241, 1048, 824, 685; RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=6,10$  (d,  $J=7,6$ , 1H), 4,36 (d,  $J=17,8$ , 1H), 3,91 (d,  $J=17,8$ , 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,54-2,39 (m, 2H); RMN- $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=174,29$ , 126,4, 86,7, 73,1, 32,4, 28,6, 25,5, 1,0; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_9\text{H}_8\text{Br}_2\text{IN}_4\text{O}$ , 472,8104; observado: 472,8095.



10 3-Yodo-N,N-dimetilpropargilamina. Se sintetizó a partir de N,N-dimetilpropargilamina utilizando el procedimiento general, 3,77 g, 18,04 mmoles, 75%; sólido blanco; p.f.=135°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 2975, 2944, 2876, 2787, 2162, 1471, 1326, 1040, 958, 809; RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=3,40$  (s, 2H), 2,27 (s, 6H); RMN- $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=89,0$ , 49,9, 44,3, 0,01; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_5\text{H}_9\text{IN}$ , 209,9774; observado: 209,9781.

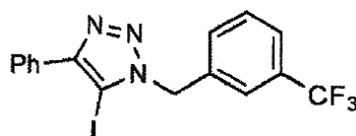


20 3-(Yodoetil)tiofeno. Se sintetizó a partir de 3-etiltiofeno utilizando el procedimiento general, 0,985 g, 4,21 mmoles, 91%; aceite marrón; IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3100, 2174, 1570, 1355, 1222, 1160, 1078, 945, 767, 688; RMN- $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=7,56$ -7,55 (m, 1H), 7,34 (dd,  $J=5,0$ , 2,9, 1H), 7,21-7,18 (m, 1H); RMN- $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=130,5$ , 130,2, 125,4, 122,7, 89,4, 6,2.



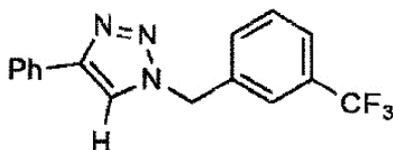
25 (Yodoetil)ciclopropano. Se sintetizó a partir de etilciclopropano utilizando el procedimiento general, 2,39 g, 12,45 mmoles, 82%; aceite amarillo; IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3091, 3009, 2974, 2186, 1681, 1615, 1448, 1377, 1220, 1053, 1026, 962, 773; RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=1,39$ -1,31 (m, 1H), 0,79-0,68 (m, 4H); RMN- $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=97,4$ , 8,4, 1,8, -11,5.

30 Procedimiento general para la síntesis de 5-yodotriazoles utilizando CuI-TEA -5-yodo-4-fenil-1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-1,2,3-triazol (3): se disolvieron los compuestos 1 (0,23 g, 1,00 mmol) y 2 (0,20 g, 1,00 mmol) en THF (5 ml). La solución se trató secuencialmente con CuI (9,52 mg, 0,05 mmoles) y TEA (0,28 ml, 2,00 mmoles) y después se dejó bajo agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de este tiempo, la reacción se desactivó mediante la adición de 1 ml de solución de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 10%. Se eliminaron los componentes volátiles mediante evaporación y el residuo resultante se suspendió en agua y éter dietílico. Se formó un precipitado al agitar vigorosamente y se aisló mediante filtración, proporcionando 3 (0,39 g, 0,90 mmoles, 90%) en forma de unos polvos blancos finos.



40 5-Yodo-4-fenil-1-(3-(trifluorometil)encil)-1H-1,2,3-triazol (3). p.f.=193°C a 195°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3132, 1329, 1165, 1118, 1076, 767, 697; RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta=7,96$ -7,90 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,59 (d,  $J=7,5$ , 1H), 7,51-

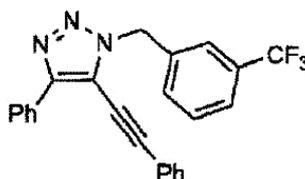
7,42 (m, 4H), 7,41-7,37 (m, 1H), 5,71 (s, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=150,6, 135,5, 131,6 (q, J=32,7), 131,4, 130,2, 129,8, 129,0, 128,8, 127,6, 125,7 (q, J=3,7), 125,0 (q, J=3,8), 123,9 (q, J=272,4), 76,6, 54,0; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, 430,0023; observado: 430,0026.



5

4-Fenil-1-(3-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol (4). Aislado como producto secundario a partir del cribado inicial de catalizador; p.f.=126°C a 127°C; IR (ν[cm<sup>-1</sup>]) 3073, 2219, 1504, 1453, 1328, 1161, 1071, 773, 690; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,81-7,76 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (d, J=7,7, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,50 (t, J=7,7, 1H), 7,46 (d, J=7,8, 1H), 7,39 (t, J=7,6, 2H), 7,34-7,29 (m, 1H), 5,62 (s, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=148,8, 135,9, 131,8 (q, J=32,5), 131,5, 130,4, 130,0, 129,1, 128,6, 126,0, 125,9 (q, J=3,8), 124,9 (q, J=3,7), 123,9 (q, J=272,8), 119,7, 53,8; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, 304,1056; observado: 304,1059.

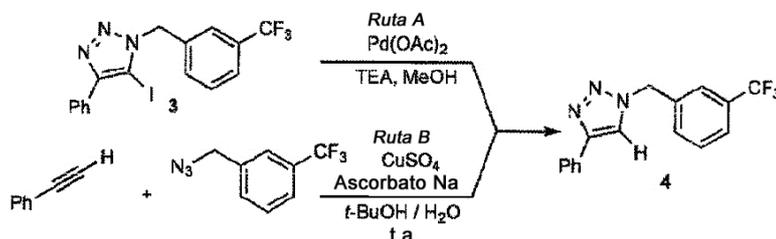
10



15

4-Fenil-5-(feniletinil)-1-(3-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol (5). Se aisló como producto secundario a partir del cribado inicial de catalizador; p.f.=115°C a 118°C; IR (ν[cm<sup>-1</sup>]) 2963, 2219, 1504, 1453, 1328, 1161, 1071, 773, 690; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=8,17 (d, J=7,4, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,7, 1H), 7,55 (d, J=7,7, 1H), 7,51-7,34 (m, 9H), 5,71 (s, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=148,5, 135,8, 131,8, 131,7, 131,5 (q, J=32,5), 130,3, 130,1, 129,8, 129,0, 128,9, 128,7 (q, J=165,0), 126,4, 125,7 (q, J=3,6), 125,2 (q, J=3,7), 124,9, 123,1, 121,3, 117,4, 103,0, 75,4, 52,6, 1,2; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>, 404,1369; observado: 404,1372.

20



25 Asignación de regioquímica para 5-yodo-4-fenil-1-(3-(trifluorometil)benzil)-1H-1,2,3-triazol (3): se redujo el yodotriazol 3, proporcionando el 5-proto-triazol 4 (ruta A) correspondiente. Concurrentemente, se sintetizó una muestra auténtica de 5-proto-triazol 4 utilizando el protocolo de CAACu establecido (ruta B). Se compararon las características físicas y espectroscópicas de las muestras obtenidas mediante ambas rutas y se encontró que eran idénticas.

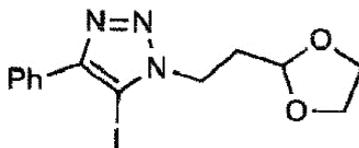
30

Ruta A: se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,449 g, 2,000 mmoles) a una solución de 3 (0,858 g, 2 mmoles) y TEA (0,281 ml, 2,000 mmoles) en MeOH (10 ml). La muestra se calentó a 55°C durante 4 h y se realizó un seguimiento mediante CL-EM. Tras consumirse el material de partida, se enfrió la muestra y se eliminaron los componentes volátiles bajo vacío. A continuación, el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (Hex:EtOAc 9:1-Hex:EtOAc 4:1), proporcionando 4 (0,59 g, 1,945 mmoles, rendimiento de 97%) en forma de un sólido blanco.

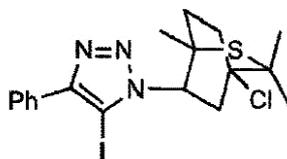
35

Ruta B: se disolvió fenilacetileno (0,409 g, 4 mmoles) y 3-(trifluorometil)benzil-azida (0,805 g, 4,00 mmoles) en t-BuOH/H<sub>2</sub>O 4:1 (25 ml) y después se trataron secuencialmente con una solución acuosa 1 M de CuSO<sub>4</sub> (0,200 ml, 0,200 mmoles) seguido de ascorbato sódico sólido (0,079 g, 0,400 mmoles). La muestra se agitó a t.a. durante 4 h, durante las cuales se formó un precipitado. La muestra se desactivó con 10 ml de NH<sub>4</sub>OH<sub>4</sub> acuoso al 10% y se aisló el sólido mediante filtración. El sólido se lavó con agua y se secó bajo vacío, proporcionando 4 (1,112 g, 3,67 mmoles, rendimiento de 92%) en forma de un sólido blanco.

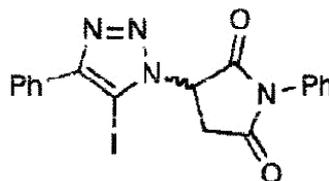
40



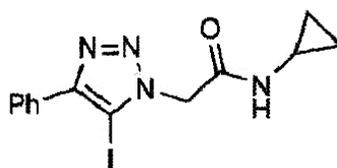
1-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)etil)-5-yodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (6). Se sintetizó a partir de 1-yodo-fenilacetileno y 2-(2-azidoetil)-1,3-dioxolano utilizando el procedimiento general, 3,64 g, 9,80 mmoles, 98%; polvos blancos; p.f.=118°C a 121°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3052, 2885, 1446, 1400, 1222, 1133, 1048, 900, 769, 714; RMN- $^1\text{H}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =7,94-7,88 (m, 2H), 7,44 (t, J=7,6, 2H), 7,38 (t, J=7,4, 1H), 5,01 (t, J=4,2, 1H), 4,61-4,55 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 2H), 3,93-3,84 (m, 2H), 2,40-2,31 (m, 2H); RMN- $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =150,0, 130,5, 128,8, 128,7, 127,7, 101,7, 76,6, 65,4, 46,3, 33,8; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{IN}_3\text{O}_2$ , 372,0203; observado: 372,0203.



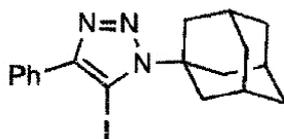
1-(4-Cloro-1,3,3-trimetil-2-tiabicclo[2.2.2]octán-7-il)-5-yodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (7). Se sintetizó a partir de 1-yodo-fenilacetileno y 7-azido-4-cloro-1,3,3-trimetil-2-tiabicclo[2.2.2]octano utilizando el procedimiento general, 0,153 g, 0,323 mmoles, 73%; p.f.=157°C a 159°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 2979, 2103, 1447, 1387, 1326, 1240, 1160, 985, 772, 712; RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  7,94-7,92 (m, 2H), 7,48-7,46 (m, 2H), 7,42-7,39 (m, 1H), 5,25 (ddd, J=11,2, 4,8, 2,1, 1H), 3,11 (ddd, J=11,7, 11,2, 3,2, 1H), 2,73 (dd, J=12,7, 5,3, 1H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,52 (s, 3H); RMN- $^{13}\text{C}$  (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ =149,6, 130,4, 128,9, 128,8, 127,9, 79,4, 76,9, 72,4, 72,4, 68,8, 65,7, 42,5, 37,1, 36,4, 30,9, 30,5, 19,8; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClIN}_3\text{S}$ , 474,0262; observado: 474,0266.



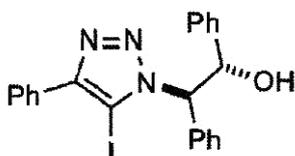
3-(5-Yodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1-fenilpirrolidín-2,5-diona (8). Se sintetizó a partir de 1-yodo-fenilacetileno y 3-azido-1-fenilpirrolidín-2,5-diona utilizando el procedimiento general, 0,443 g, 0,997 mmoles, 76%; p.f.=164°C a 169°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 2933, 1792, 1719, 1497, 1379, 1149, 786, 694; RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 600 MHz)  $\delta$  7,93-7,92 (m, 2H), 7,52-7,47 (m, 4H), 7,45-7,42 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 2H), 5,91 (dd, J=9,4, 5,8, 1H), 3,71 (dd, J=18,3, 5,8, 1H), 3,58 (dd, J=18,3, 9,8, 1H); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 150 MHz)  $\delta$  172,4, 170,8, 151,6, 131,9, 130,4, 130,25, 130,1, 129,9, 129,5, 128,5, 127,2, 78,7, 58,4, 36,3; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{IN}_4\text{O}_2$ , 445,0156; observado: 445,0159.



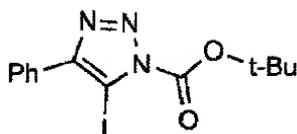
N-Ciclopropil-2-(5-yodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)acetamida (9). Se sintetizó a partir de 1-yodo-fenilacetileno y 2-azido-N-ciclopropilacetamida utilizando el procedimiento general, 0,364 g, 0,989 mmoles, 90%; p.f.=197°C a 198°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3287, 3071, 2971, 1661, 1557, 1407, 1269, 1129, 985, 952, 769, 686; RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 600 MHz)  $\delta$  8,53 (d, J=3,6, 1H), 7,88-7,87 (m, 2H), 7,50-7,48 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 0,64 (dt, J=7,0, 5,0, 2H), 0,45 (dt, J=6,9, 4,3, 2H); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 150 MHz)  $\delta$  167,1, 149,7, 131,9, 130,0, 129,6, 128,1, 84,1, 53,8, 23,7, 6,9; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{IN}_4\text{O}$ , 369,0207; observado: 369,0209.



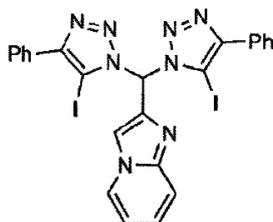
1-Adamantil-5-yodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol (10). Se sintetizó a partir de 1-yodo-fenilacetileno y 1-azido-adamantano utilizando el procedimiento general, 0,278 g, 0,686 mmoles, 46%, p.f.=224°C a 225°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 2912, 2849, 1466, 1444, 1317, 1247, 1153, 1018, 983, 767, 692; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7,78-7,74 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,5, 2H), 7,38 (t, J=7,4, 1H), 2,59 (d, J=2,5, 6H), 2,29 (s, 3H), 1,83-1,74 (m, 6H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =152,0, 130,9, 129,0, 128,6, 128,5, 69,8, 64,4, 41,6, 36,0, 30,0; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>, 406,0775; observado: 406,0771.



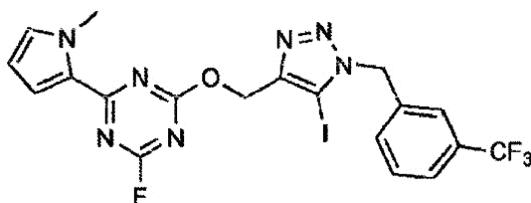
*trans*-2-(5-Yodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-1,2-difeniletanol (11). Se sintetizó a partir de 1-yodo-fenilacetileno y *trans*-2-azido-1,2-difeniletanol utilizando el procedimiento general, 0,196 g, 0,419 mmoles, 96%; p.f.=152°C a 154°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3296, 2971, 1493, 1380, 1325, 1159, 1105, 950, 770, 744; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7,83-7,79 (m, 2H), 7,41 (t, J=7,6, 2H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 10H), 5,86 (dd, J=5,6, 2,4, 1H), 5,66 (d, J=5,7, 1H), 3,75 (br s, 1H, OH); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =149,4, 139,3, 134,1, 130,1, 129,2, 129,0, 128,9, 128,7, 128,6, 128,5, 127,7, 126,9, 78,5, 75,6, 71,4; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O, 468,0567; observado: 468,0571.



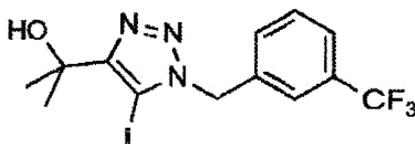
*tert*-Butil-5-yodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-carboxilato (12). Se sintetizó a partir de 1-yodo-fenilacetileno y *tert*-butil-carbamoylazida utilizando el procedimiento general, purificando la muestra mediante cromatografía de columna (Hex:EtOAc 4:1); 0,208 g, 0,560 mmoles, 77%; p.f.=87°C a 90°C; IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 2984, 1774, 1468, 1394, 1342, 1287, 1142, 959, 847, 752, 693; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7,95-7,91 (m, 2H), 7,48-7,43 (m, 3H), 1,69 (s, 9H); RMN-<sup>13</sup>C (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =153,0, 145,0, 130,1, 128,8, 128,5, 128,5, 96,3, 88,0, 28; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>2</sub>, 394,0023; observado: 394,0024.



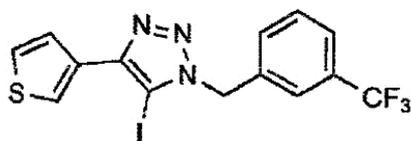
2-(Bis(5-yodo-4-fenil-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina (13). Se sintetizó a partir de 1-yodo-fenilacetileno y 2-(diazidometil)imidazo[1,2- $\alpha$ ]piridina utilizando el procedimiento general, 0,618 g, 0,922 mmoles, 84%; p.f.=183°C a 185°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3080, 1500, 1474, 1444, 1330, 1128, 982, 809, 754, 739, 693; RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 600 MHz)  $\delta$  8,60-8,59 (m, 1H), 8,46 (br s, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,92-7,90 (m, 4H), 7,60 (br s, 1H), 7,53-7,50 (m, 4H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,35-7,32 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H); RMN-<sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 150 MHz)  $\delta$  150,4, 131,2, 130,1, 130,05, 128,9, 128,4, 127,4, 118,4, 114,3, 84,0, 73,4; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>N<sub>8</sub>, 670,9660; observado: 670,9657.



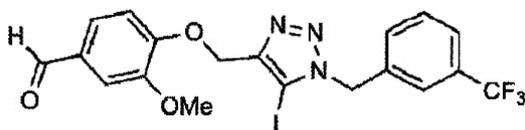
2-Fluoro-4-((5-yodo-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,3,5-triazina (14). Se sintetizó a partir de 2-fluoro-4-(3-yodoprop-2-iniloxi)-6-(1-metil-1H-pirrol-2-il)-1,3,5-triazina y 3-trifluorometil-bencilazida utilizando el procedimiento general, 0,311 g, 0,556 mmoles, 80%; p.f.=185°C a 187°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3130, 3059, 1595, 1555, 1418, 1357, 1173, 1104, 1056, 911, 803, 756; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7,61-7,58 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 3H), 6,90 (s, 1H), 6,21 (dd, J=3,9, 2,5, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,56 (s, 2H), 4,09 (s, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =171,5 (dd, J=361,1, 15,4), 171,3, 169,8, 135,0, 133,0, 131,6 (q, J=32,8), 131,5, 129,9, 125,9 (q, J=3,6), 125,1 (q, J=3,7), 123,9 (q, J=272,4), 121,5, 81,6, 61,7, 54,0, 39,0; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>IN<sub>7</sub>O, 560,0313; observado: 560,0311.



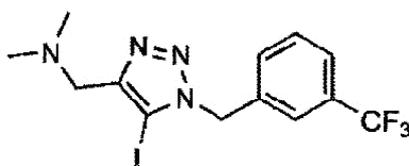
2-(5-Yodo-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propán-2-ol (15). Se sintetizó a partir de 4-yodo-2-metilbut-3-in-2-ol y 3-trifluorometil-bencilazida utilizando el procedimiento general, 3,82 g, 9,30 mmoles, 93%; p.f.=77°C a 80°C; IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3385, 2981, 2938, 1326, 1170, 1120, 1074, 763, 699; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7,58-7,57 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,42-7,41 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 1,66 (s, 6H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =156,4, 135,4, 131,5 (q, J=33,2), 131,4, 129,8, 125,7 (q, J=3,7), 125,1 (q, J=3,8), 123,9 (q, J=272,4), 74,2, 69,7, 53,8, 30,1; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>O, 412,0128, observado: 412,0126.



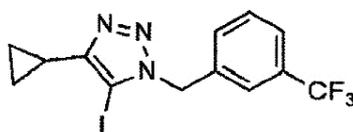
5-Yodo-4-(tiofén-3-il)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,3-triazol (16). Se sintetizó a partir de 3-(yodoetil)tiofeno y 3-trifluorometil-bencilazida utilizando el procedimiento general, 0,994 g, 2,284 mmoles, 99%; p.f.=153°C a 158°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3121, 1326, 1194, 1163, 1096, 1075, 853, 792, 702; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7,97-7,93 (m, 1H), 7,75 (d, J=5,0, 1H), 7,59 (d, J=7,7, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,7, 1H), 7,45-7,38 (m, 2H), 5,69 (s, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =147,5, 135,4, 131,6 (q, J=32,7), 131,3, 131,0, 129,8, 126,7, 126,2, 125,7 (q, J=3,7), 124,9 (q, J=3,8), 123,9 (q, J=272,4), 123,5, 76,0, 53,9; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>S, 435,9587; observado: 435,9586.



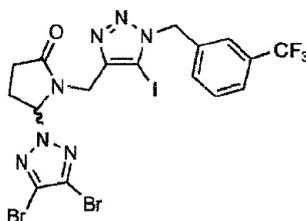
4-((5-Yodo-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metoxi)-3-metoxibenzaldehído (17). Se sintetizó a partir de 4-(3-yodoprop-2-iniloxi)-3-metoxibenzaldehído y 3-trifluorometil-bencilazida utilizando el procedimiento general, 0,398 g, 0,769 mmoles, 97%; p.f.=130°C a 134°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3123, 1702, 1689, 1588, 1506, 1329, 1262, 1133, 1123, 994, 792; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =9,83 (s, 1H), 7,59 (d, J=7,6, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (t, J=7,7, 1H), 7,41 (dd, J=15,8, 6,7, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,1, 1H), 5,62 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,88 (s, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =191,2, 153,1, 150,5, 147,5, 135,0, 131,6, 131,6 (q, J=32,7), 131,1, 129,9, 126,7, 125,9 (q, J=3,6), 125,1 (q, J=3,7), 123,9 (q, J=272,4), 113,5, 109,7, 81,2, 62,9, 56,3, 54,0; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 518,0183; observado: 518,0186.



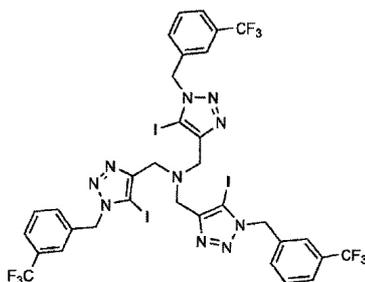
5 1-(5-Yodo-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N,N-dimetilmetanamina (18). Se sintetizó a partir de 3-yodo-N,N-dimetilpropargilamina y 3-trifluorometil-bencilazida utilizando el procedimiento general; la muestra se purificó mediante cromatografía de columna (CHCl<sub>3</sub>:MeOH 30:1), 0,391 g, 0,953 mmoles, 80%; p.f.=117°C a 119°C (dec.); IR (ν[cm<sup>-1</sup>]) 2973, 2827, 1455, 1326, 1164, 1118, 1020, 757; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,57 (d, J=7,7, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (t, J=7,7, 1H), 7,39 (d, J=7,7, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,29 (s, 6H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=149,1, 135,5, 131,5 (q, J=32,6), 131,3, 129,9, 125,7 (q, J=3,7), 124,9 (q, J=3,7), 123,9 (q, J=272,5), 81,0, 53,9 (d, J=37,0), 45,3, 30,3; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>4</sub>, 411,0288; observado: 10 411,0287.



15 4-Ciclopropil-5-yodo-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,3-triazol (19). Se sintetizó a partir de (yodoetil) ciclopropano y 3-trifluorometil-bencilazida utilizando el procedimiento general, 0,589 g, 1,498 mmoles, 96%; p.f.: 129°C a 134°C (dec.); IR (ν[cm<sup>-1</sup>]) 3087, 3011, 1453, 1325, 1165, 1122, 1074, 777, 701; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,57-7,56 (m, 2H), 7,45 (t, J=7,7, 1H); 7,39 (d, J=7,7, 1H), 5,57 (s, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,06-1,01 (m, 2H), 0,99-0,93 (m, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=153,8, 135,6, 131,7 (q, J=32,6), 131,4, 129,7, 125,6 (q, J=3,7), 125,0 (q, J=3,9), 124,0 (q, J=272,3), 77,9, 53,7, 7,8, 7,5; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>3</sub>Na, 415,9847; observado: 20 415,9847.

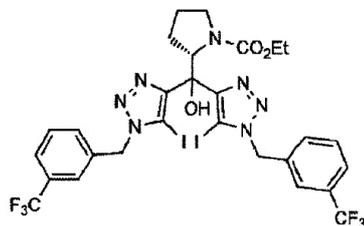


25 5-(4,5-Dibromo-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1-((5-yodo-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)pirrolidín-2-ona (20). Se sintetizó a partir de 5-(4,5-dibromo-2H-1,2,3-triazol-2-il)-1-(3-yodoprop-2-inil)pirrolidín-2-ona y 3-trifluorometil-bencilazida utilizando el procedimiento general, 0,663 g, 0,982 mmoles, 93%; p.f.=105°C a 110°C (dec.); IR (ν[cm<sup>-1</sup>]) 3002, 2104, 1696, 1415, 1327, 1166, 1123, 1074, 921, 829, 753, 702; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,59 (d, J=7,8, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (t, J=7,7, 1H), 7,40 (d, J=7,7, 1H), 6,16 (d, J=7,6, 1H), 5,59 (d, J=3,3, 2H), 4,88 (d, J=15,7, 1H), 3,92 (d, J=15,7, 1H), 2,95-2,86 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,49 (dd, J=17,1, 9,9, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=175,0, 147,0, 135,1, 131,6 (m), 131,5, 129,9, 126,1, 125,8 (m), 125,1 (m), 123,9 (m), 79,6, 78,3, 53,9, 36,4, 28,6, 25,6; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>Br<sub>2</sub>F<sub>3</sub>IN<sub>7</sub>O, 673,8618; observado: 30 673,8613.



35 Tris((5-yodo-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)amina (21). Se sintetizó a partir de tris(3-yodoprop-2-inil)amina y 3-trifluorometil-bencilazida utilizando el procedimiento general, se trituró la muestra con MeCN, 0,391 g, 0,352 mmoles, 81%; p.f.=171°C a 173°C (dec.); IR (ν[cm<sup>-1</sup>]) 3072, 1445, 1328, 1162, 1123, 1095, 756; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,62 (s, 3H), 7,59 (d, J=7,7, 3H), 7,51 (d, J=7,6, 3H), 7,44 (t, J=7,7, 3H), 5,48 (s, 6H), 3,64 (s,

6H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=149,4, 135,4, 132,3, 131,6 (q, J=32,7), 129,8, 125,9 (q, J=3,6), 125,8 (q, J=3,5), 123,8 (q, J=272,5), 81,2, 53,6, 48,2; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>33</sub>H<sub>25</sub>F<sub>9</sub>N<sub>10</sub>, 1112,9249, observado: 1112,9249.

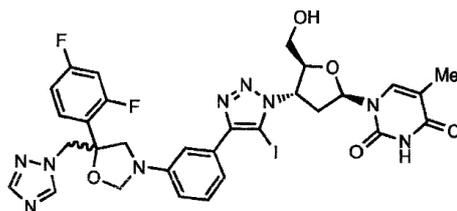


5

(S)-Etil-2-(hidroxibis(5-yodo-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)pirrolidín-1-carboxilato (22). Se sintetizó a partir de 2-(3-hidroxi-1,5-diyodopenta-1,4-diin-3-il)pirrolidín-1-carboxilato de (S)-etilo y 3-trifluorometilbencilazida utilizando el procedimiento general, la muestra se purificó mediante cromatografía de columna (Hex:EtOAc 2:1), 0,408 g, 0,466 mmoles, 73%; p.f.=185°C a 189°C (dec.); IR (v[cm<sup>-1</sup>]) 3537, 3075, 2978, 1675, 1453, 1328, 1159, 1111, 1077, 701; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=7,55 (d, J=5,4, 3H), 7,50-7,36 (m, 5H), 6,60 (br s, 1H, OH), 5,74-5,50 (m, 4H), 5,21 (dd, J=8,5, 4,0, 1H), 4,07 (br s, 2H), 3,46 (br s, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,38 (br s, 1H), 2,35-2,23 (m, J=8,3, 1H), 1,61 (br s, 1H), 1,19 (br s, 3H), 1,13 (br s, 1H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=159,1, 153,2, 150,4, 133,1 (m), 131,5 (m), 129,7, 129,6, 125,6 (m), 125,9 (m), 124,6 (m, J=3,7), 124,2 (m), 79,8, 79,7, 75,6, 65,2, 62,2, 53,8, 53,7, 48,2, 29,0, 23,9, 15,0; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>F<sub>6</sub>I<sub>2</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>, 876,0085; observado: 876,0083.

10

15



20

25

30

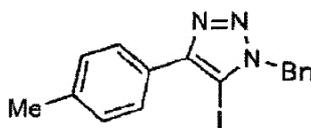
35

1-((2R,4S,5S)-4-(4-(3-(5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)oxazolidín-3-il)fenil)-5-yodo-1H-1,2,3-triazol-1-il)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-il)-5-metilpirimidín-2,4(1H,3H)-diona (gráfico T.O.C.). Se sintetizó a partir de 5-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)-5-(2,4-difluorofenil)-3-(3-(yodoetil)fenil)oxazolidina (0,90 g, 1,83 mmoles) y azidotimidina (0,49, 1,83 mmoles) utilizando el procedimiento general, la muestra se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc - EtOAc:MeOH 10:1) en gel de sílice funcionalizado Biotage KP-NH, y se aisló en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros, 1,18 g, 1,55 mmoles, 85%; p.f.=201°C a 210°C (dec.); IR (v[cm<sup>-1</sup>]) 3300, 3061, 3011, 2930, 2859, 1686, 1608, 1500, 1473, 1272, 1102, 964, 852, 692; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=9,76 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 (dd, J=15,1, 8,6, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,01 (s, 1H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 6,52 (d, J=7,6, 1H), 6,34 (t, J=6,8, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,64 (dd, J=76,3, 14,6, 2H), 4,49 (d, J=3,0, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,85 (d, J=10,2, 1H), 3,67 (d, J=9,0, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 1H), 2,12 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,86 (s, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ=171,4, 164,2 (d, J=12,1), 162,3 (d, J=12,1), 160,0 (d, J=11,8), 158,4 (d, J=11,9), 151,4, 150,8, 145,1, 144,6, 138,4, 131,0, 129,8, 128,7-128,2 (m), 123,7-123,4 (m), 118,0, 113,9, 112,6, 111,9 (d, J=21,1), 111,4, 104,8 (t, J=25,9), 89,6, 85,7, 83,2 (d, J=3,6), 81,4, 78,2 (d, J=2,6), 62,3, 60,8, 55,4, 54,7 (d, J=5,3), 37,5, 14,4, 12,7; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>F<sub>2</sub>I<sub>2</sub>N<sub>9</sub>O<sub>5</sub>, 760,1299, observado: 760,1293.

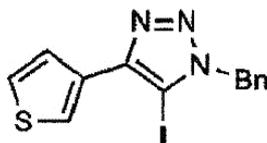
40

45

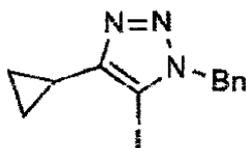
Procedimiento de un reactor/dos etapas para la síntesis de 5-yodotriazoles utilizando N-yodomorfolina y Cul-TTTA - 1-bencil-5-yodo-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (28): se disolvió 4-metil-fenilacetileno (0,5 g, 4,30 mmoles) en THF (15 ml) y se trató con N-yodomorfolina (2,201 g, 6,46 mmoles) seguido de Cul (0,041 g, 0,215 mmoles). Se realizó un seguimiento de la muestra mediante CG-EM. Tras 45 min., la reacción se había completado y se había formado un precipitado blanco fino. Se aplicó la suspensión sobre un filtro de alúmina neutra (aproximadamente 25 ml) y se recogió la solución bajo vacío. A continuación, se lavó el filtro 3 veces con THF (4,50 ml) (volumen final de aproximadamente 30 ml, incluyendo la reacción original). Se cargó esta solución con bencilazida (0,573 g, 4,30 mmoles), seguido de TTTA (0,092 g, 0,215 mmoles) y finalmente Cul (0,041 g, 0,215 mmoles). La reacción se agitó durante 3 h y después se eliminó el solvente bajo un flujo de aire comprimido y el residuo se trituró con MeCN/Et<sub>2</sub>O. Se aisló el producto mediante filtración, proporcionando 28 en forma de un sólido blanco (1,26 g, 3,36 mmoles, 78%).



5 1-Bencil-5-yodo-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (28). p.f.=119°C a 120°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3033, 1541, 1497, 1357, 1229, 1079, 984, 819, 695; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7,75 (d, J=8,1, 2H), 7,31-7,26 (m, 3H), 7,25-7,22 (m, 2H), 7,19 (d, J=8,1, 2H), 5,59 (s, 2H), 2,32 (s, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =150,5, 138,7, 134,6, 129,4, 129,1, 128,7, 128,0, 127,5, 76,3, 54,5, 21,6; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>IN<sub>3</sub>, 376,0305, observado: 376,0307.

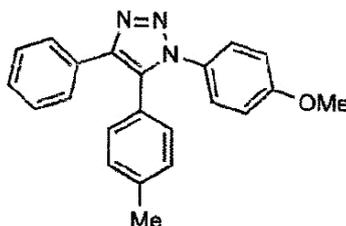


10 5-Yodo-4-(tiofén-3-il)-1-bencil-1H-1,2,3-triazol (29). Se sintetizó a partir de 3-(yodoetil)tiofeno y bencilazida utilizando un procedimiento de un reactor/dos etapas, 1,24 g, 3,38 mmoles, 81%; p.f.=125°C a 127°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3025, 1496, 1455, 1354, 1318, 1230, 1211, 1072, 1008, 783, 717; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7,94 (d, J=1,6, 1H), 7,75 (d, J=4,7, 1H), 7,39 (dd, J=4,7, 3,0, 1H), 7,36-7,29 (m, 3H), 7,29-7,25 (m, 2H), 5,64 (s, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =147,3, 134,5, 131,2, 129,1, 128,7, 127,9, 126,8, 126,1, 122,9, 76,0, 54,5; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>IN<sub>3</sub>S, 367,9713, observado: 367,9713.



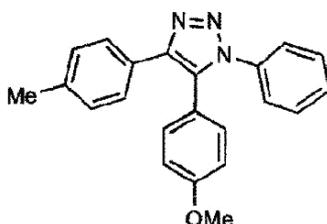
20 4-Ciclopropil-5-yodo-1-bencil-1H-1,2,3-triazol (30). Se sintetizó a partir de (yodoetil)ciclopropano y bencilazida utilizando un procedimiento de un reactor/dos etapas, 0,843 g, 2,59 mmoles, 69%; p.f.=114°C a 116°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 3028, 1544, 1495, 1451, 1421, 1359, 1333, 1290, 1217, 1145, 1074, 1033, 724; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7,31-7,25 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 1,72 (dq, J=8,4, 5,0, 1H), 1,01-0,97 (m, 2H), 0,91 (ddd, J=10,8, 6,5, 4,1, 2H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =153,4, 134,7, 129,0, 128,5, 127,9, 77,9, 54,2, 7,7, 7,4; EMAR (IEP-TDV) (m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>IN<sub>3</sub>, 326,0149, observado: 326,0151.

25 Procedimiento de un reactor, tres etapas para la síntesis de 1,4,5-triariltriazoles - 1-(4-metoxifenil)-4-fenil-5-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (31): se disolvió fenilacetileno (0,511 g, 5 mmoles) en THF (20 ml) y se trató con N-yodomorfolina (2,56 g, 7,50 mmoles) seguido de CuI (0,048 g, 0,250 mmoles). La muestra se agitó durante 45 min. y se realizó un seguimiento mediante CG-EM. Después de este tiempo la suspensión se vertió sobre un filtro de alúmina neutra (aproximadamente 30 ml) y se recogió la solución bajo vacío. A continuación se lavó el filtro 3 veces con THF (7,5 ml) (volumen final: aproximadamente 42 ml, incluyendo la reacción original). Se cargó esta solución con 4-metoxifenilazida (0,746 g, 5,00 mmoles) seguido de TTTA (0,107 g, 0,250 mmoles) y finalmente CuI (0,048 g, 0,250 mmoles). La reacción se agitó durante 2 h y se realizó un seguimiento mediante CL-EM. Después de este tiempo se habían consumido los materiales de partida. A continuación se cargó la reacción con ácido p-tolilborónico (1,360 g, 10,00 mmoles) y TEA (2,108 ml, 15,00 mmoles) y después se calentó a 65°C. A continuación se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,022 g, 0,100 mmoles) y la reacción se agitó durante 4 h. Después de este tiempo se eliminaron los componentes volátiles bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (Hex:EtOAc 4:1). Lo anterior proporcionó 31 en forma de un sólido blanco (1,25 g, 3,65 mmoles, 73%).

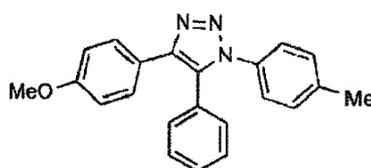


40 1-(4-Metoxifenil)-4-fenil-5-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (31). p.f.=162°C a 166°C (dec.); IR ( $\nu[\text{cm}^{-1}]$ ) 2967, 1512, 1484, 1253, 1182, 994, 832, 780, 697; RMN-<sup>1</sup>H (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =7,59 (d, J=7,9, 2H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,21 (d, J=8,6, 2H), 7,09 (dd, J=45,5, 7,6, 4H), 6,85 (d, J=8,6, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,35 (s, 3H); RMN-<sup>13</sup>C (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ =160,0, 144,6,

139,5, 134,1, 131,3, 130,2, 129,9, 129,9, 128,7, 128,0, 127,5, 126,8, 124,9, 114,4, 55,7, 21,6; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{22}H_{20}N_3O$ , 342,1601, observado: 342,1601.



5 5-(4-Metoxifenil)-1-fenil-4-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (32). Se sintetizó a partir de 4-metil-fenilacetileno, fenilazida, N-yodomorfolina y ácido 4-metoxi-fenilborónico utilizando un procedimiento de un reactor/tres etapas, 1,22 g, 3,55 mmoles, 71%; p.f.=172°C a 174°C (dec.); IR ( $\nu[cm^{-1}]$ ) 3064, 2922, 1611, 1523, 1499, 1250, 1177, 995, 847, 820, 760, 687; RMN- $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =7,49 (d, J=8,0, 2H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,10 (dd, J=13,0, 8,2, 4H), 6,85 (d, J=8,4, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,32 (s, 3H); RMN- $^{13}C$  (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =160,4, 144,9, 137,8, 136,9, 133,4, 131,7, 129,4, 129,3, 129,0, 128,3, 127,4, 125,4, 119,9, 114,7, 55,5, 21,5; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{22}H_{20}N_3O$ , 342,1601, observado: 342,1600.



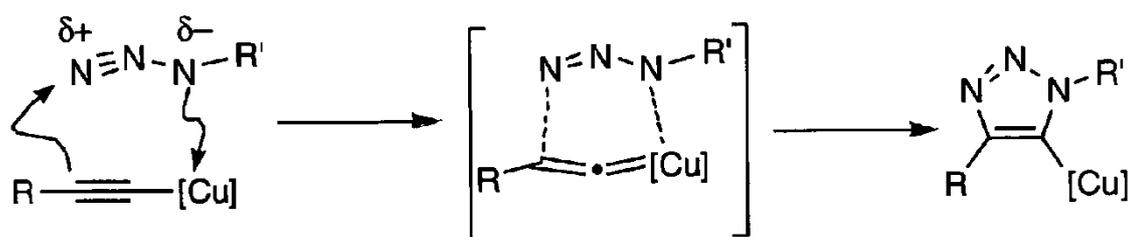
15 4-(4-Metoxifenil)-5-fenil-1-p-tolil-1H-1,2,3-triazol (33). Se sintetizó a partir de 4-metoxi-fenilacetileno, 4-metil-fenilazida, N-yodomorfolina y ácido fenilborónico utilizando un procedimiento general de un reactor/tres etapas, 1,19 g, 3,50 mmoles, 70%; p.f.=192°C a 195°C (dec.); IR ( $\nu[cm^{-1}]$ ) 3019, 2937, 1619, 1517, 1481, 1370, 1247, 1177, 1027, 997, 842, 820, 747; RMN- $^1H$  (600 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =7,50 (d, J=8,4, 2H), 7,39-7,30 (m, 3H), 7,20-7,11 (m, 6H), 6,83 (d, J=8,5, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); RMN- $^{13}C$  (151 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ =159,5, 144,8, 139,2, 134,3, 133,1, 130,4, 129,9, 129,4, 129,2, 128,8, 128,2, 125,2, 123,6, 114,1, 55,4, 21,4; EMAR (IEP-TDV) (m/z):  $[M+H]^+$  calculado para  $C_{22}H_{20}N_3O$ , 342,1601, observado: 342,1605.

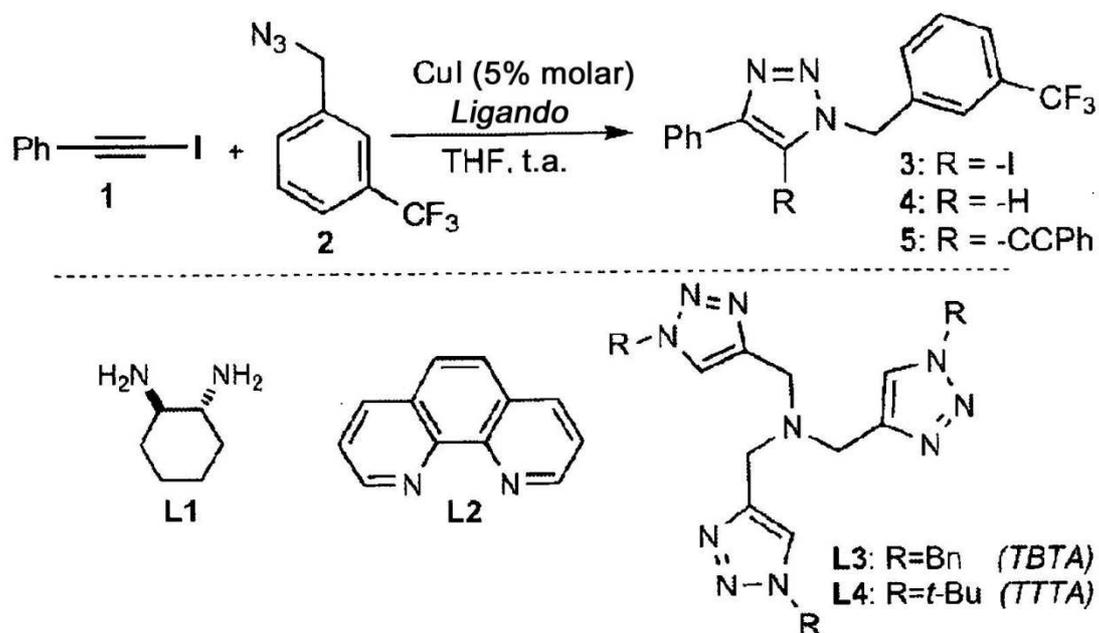
25 La utilización de los términos "un" y "una" y "el" o "la" y referentes similares en el contexto de descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones, a continuación) debe interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o se encuentra claramente contradicho por el contexto. Las expresiones "que comprende", "que presenta", "que incluye" y "que contiene" deben interpretarse como expresiones abiertas (es decir, que significan "que incluye, aunque sin limitación"), a menos que se indique lo contrario. El listado de intervalos de valores en la presente memoria meramente pretende servir como un procedimiento abreviado de referirse individualmente a cada valor por separado comprendido dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria, y cada valor separado se incorpora en la memoria tal como si se indicase individualmente en la presente memoria. Todos los procedimientos descritos en la presente memoria pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o se encuentre claramente contradicho por el contexto. Ninguna palabra en la memoria debe interpretarse que indica algún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

40 Se han descrito en la presente memoria unas formas de realización preferidas de la presente invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores de poner en práctica la invención. Las variaciones de dichas formas de realización preferidas resultarán evidentes para el experto ordinario en la materia a partir de la descripción anteriormente proporcionada.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para preparar un compuesto 1,2,3-triazol, que comprende poner en contacto una azida orgánica con un 1-haloalquino 2-sustituido, en presencia de un catalizador de cobre y un ligando coordinador de cobre en un medio de reacción líquido, formando así un compuesto 1,2,3-triazol 1,4,5-sustituido que incluye un sustituyente halo en la posición 5 del triazol, la parte orgánica de la azida orgánica en la posición 1 del triazol y el sustituyente del 1-haloalquino en la posición 4 del triazol.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el 1-haloalquino comprende un 1-yodoalquino.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el catalizador de cobre comprende una sal de Cu(I).
- 15 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el catalizador de cobre o una parte del mismo se genera *in situ* mediante reducción de una sal de Cu(II).
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el catalizador de cobre o una parte del mismo se genera *in situ* mediante oxidación de Cu(0).
- 20 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el ligando coordinador de cobre comprende uno o más materiales seleccionados de entre el grupo que consiste en una amina, un tiol o sal del mismo, un sulfuro, un disulfuro, un tiofeno, un triazol y una fosfina.
- 25 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el ligando coordinador de cobre comprende una amina terciaria 1,2,3-triazol-sustituida.
8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el medio de reacción líquido comprende un solvente orgánico aprótico.
- 30 9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el medio de reacción líquido comprende un alcohol.
10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el medio de reacción líquido comprende agua.
- 35 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que incluye la etapa adicional de poner en contacto el compuesto 1,2,3-triazol 1,4,5-sustituido con un ácido arilborónico en presencia de un catalizador de Pd(0), sustituyendo así el sustituyente 5-halo del triazol con la parte arilo del ácido arilborónico.
- 40 12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que incluye la etapa adicional de poner en contacto el compuesto 1,2,3-triazol 1,4,5-sustituido con un agente reductor para sustituir el sustituyente 5-halo con un hidrógeno.
- 45 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la azida orgánica comprende un sustituyente polietilenglicol y el 1-haloalquino 2-sustituido comprende un 1-yodoalquino 2-sustituido, en el que el sustituyente del alquino comprende una proteína.
- 50 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la azida orgánica comprende un sustituyente proteína y el 1-haloalquino 2-sustituido comprende un 1-yodoalquino 2-sustituido, en el que el sustituyente del alquino comprende un grupo polietilenglicol.
15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que el medio de reacción líquido incluye un agente reductor.

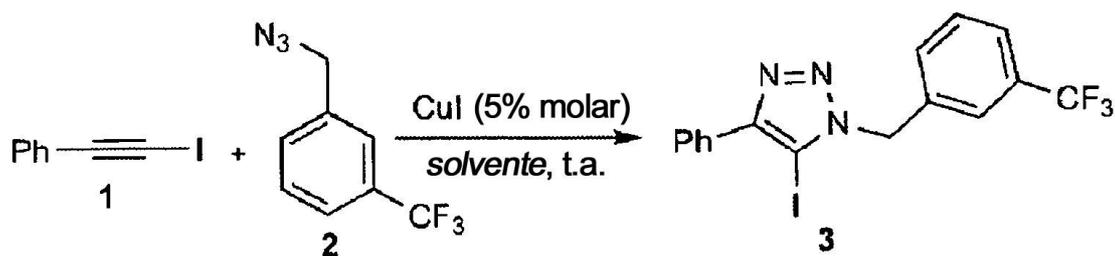
**FIG. 1**



Entrada	Aditivo	equiv	3 : 4 : 5 <sup>[b]</sup>	Rendimiento [%] <sup>[c]</sup>
1	–	–	–	n.r.
2	TEA	0.5	10 : 3 : 1	55
3	TEA	1	25 : 2 : 1	75
4	<b>TEA</b>	<b>2</b>	<b>1 : 0 : 0</b>	<b>90</b>
5	DIPEA	0.5	15 : 1 : 2	47
6	DIPEA	2	1 : 0 : 0	73
7	2,6-lutidina	0.5	30 : 1 : 0	12
8	TMEDA	0.5	20 : 1 : 0	26
9	L1	0.5	1 : 1 : 15	25
10	L2	0.5	–	n.r.
11	L3	0.05	1 : 0 : 0	60 <sup>[d]</sup>
12	<b>L4</b>	<b>0.05</b>	<b>1 : 0 : 0</b>	<b>93<sup>[d]</sup></b>

[a] Condiciones de reacción generales: CuI (0,02 mmoles) y ligando en THF (2 ml), 1. (0,4 mmoles) 2 (0,4 mmoles), temperatura ambiente, 6 h. [b] Proporción de producto determinada mediante HPLC-EM.[c] Rendimiento aislado de 3. [d] Tiempo de reacción: 45 min.

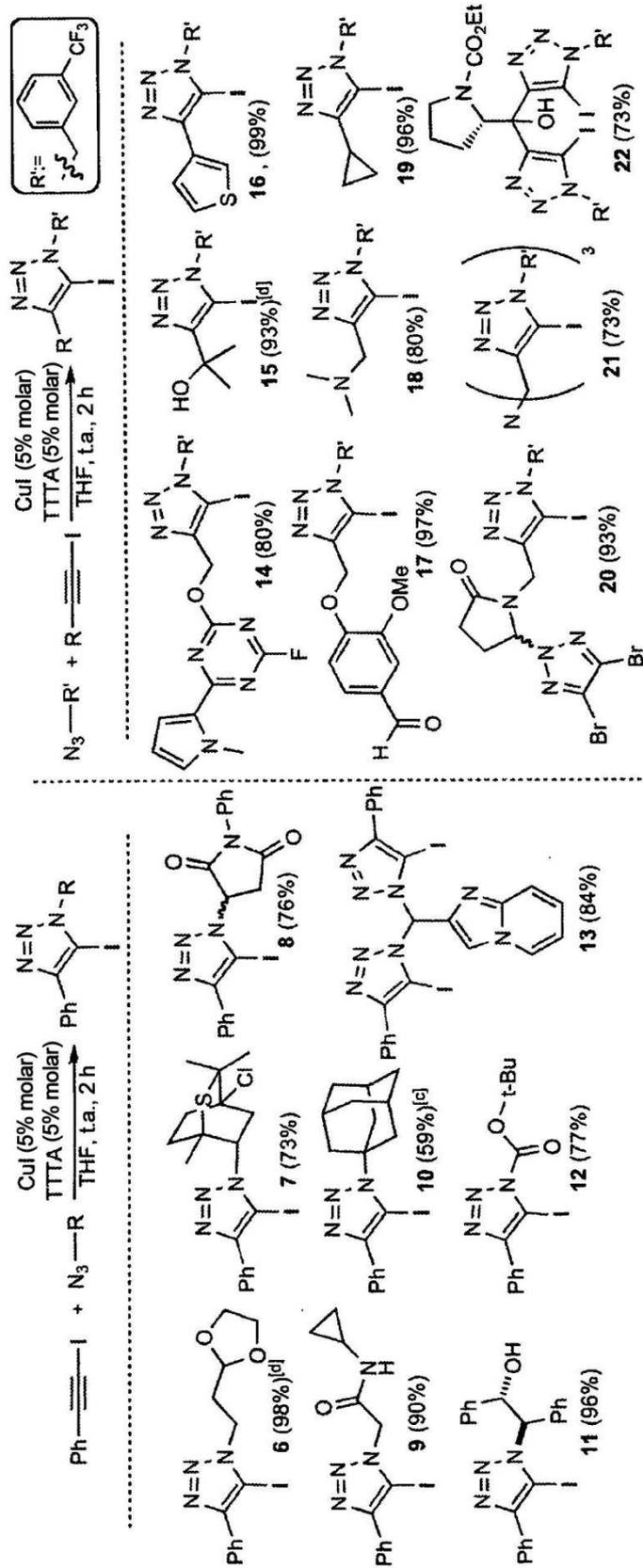
**FIG. 2**



Solvente	TTTA (5% molar)		TEA (2 equiv)	
	Tiempo [h]	Rendimiento [%]	Tiempo[h]	Rendimiento [%]
THF	1	93	6	90
MeCN	1	94	6	85
DMF	2	91	18	86
Agua	2	85	6	76
EtOH	4	78	24	69
DCM	4	79	24	62
tolueno	5	62	24	73

a) Condiciones generales: CuI (0,025 mmoles) y ligando en solvente (5 ml),  
 1 (0,5 mmoles) 2 (0,5 mmoles), temperatura ambiente [b] Rendimiento aislado de 3.

**FIG. 3**



[a] Condiciones de reacción generales (1 mmol), 1-yodoalquino (1 mmol), CuI (0,05 mmoles), TTTA (0,05 mmoles), THF (5 ml), temperatura ambiente, 2 h. [b] Los valores entre paréntesis representan el rendimiento aislado. [c] El tiempo de reacción fue de 6 h, [d] La reacción se llevó a cabo a una escala de 10 mmoles.

**FIG. 4**

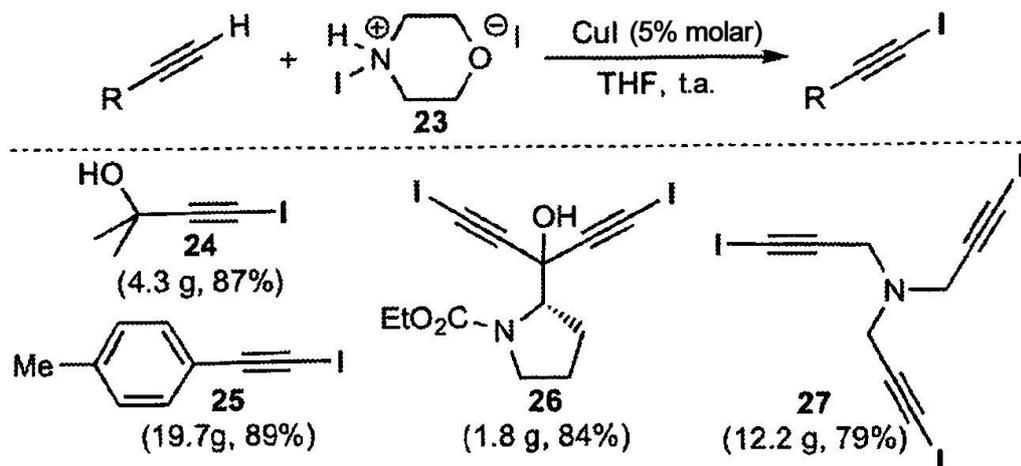


FIG. 5

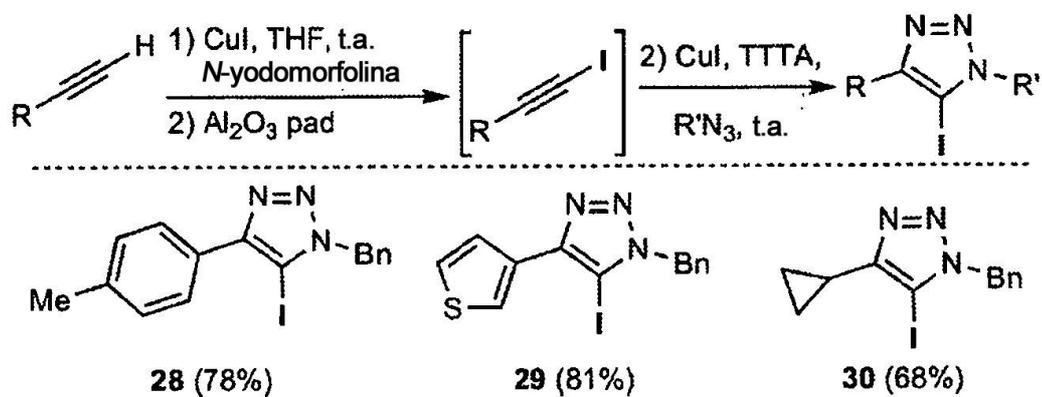
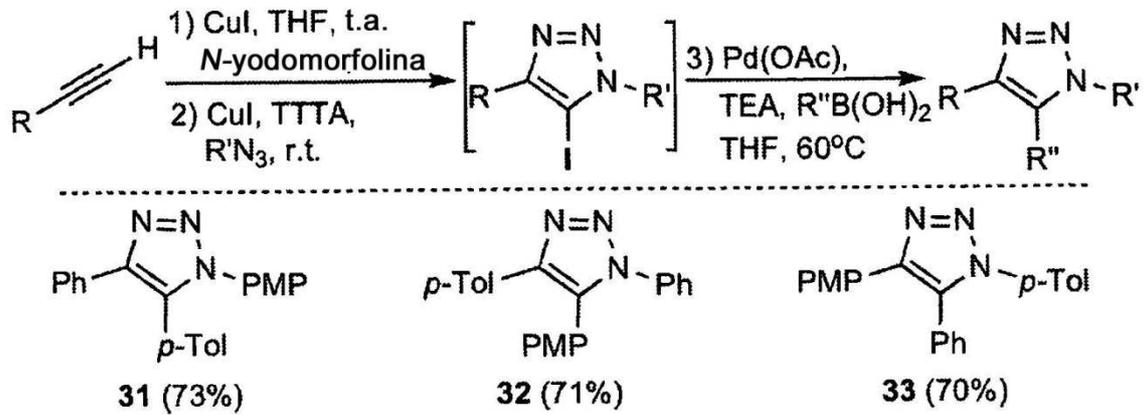


FIG. 6



Síntesis en un reactor en tres etapas de 1,4,5-triaariltiazoles. PMP=p-metoxifenilo, p-Tol=p-metilfenilo

FIG. 7

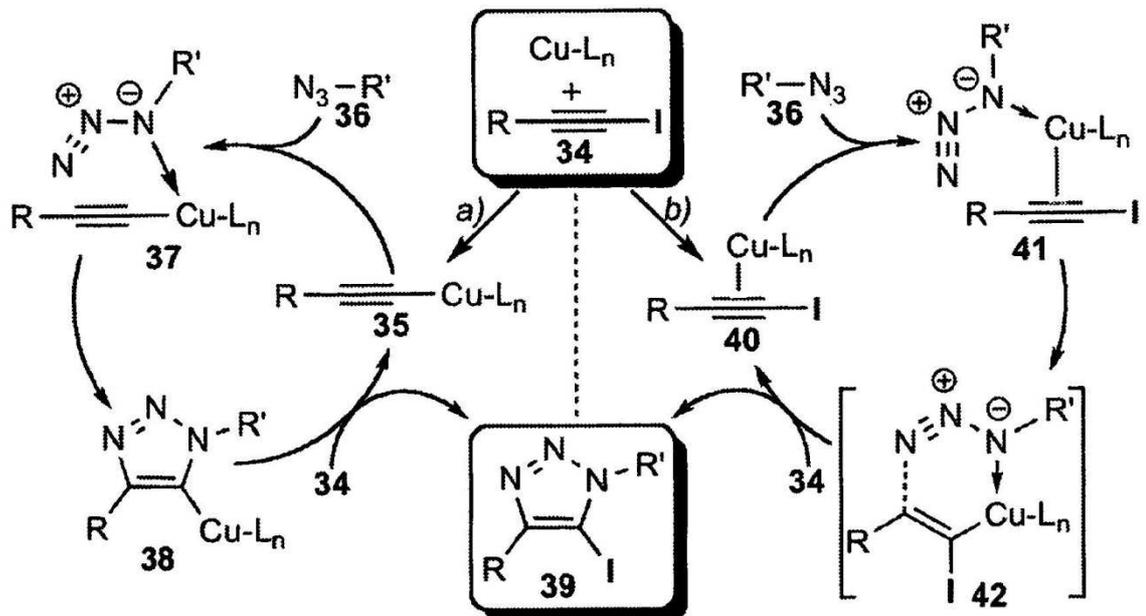
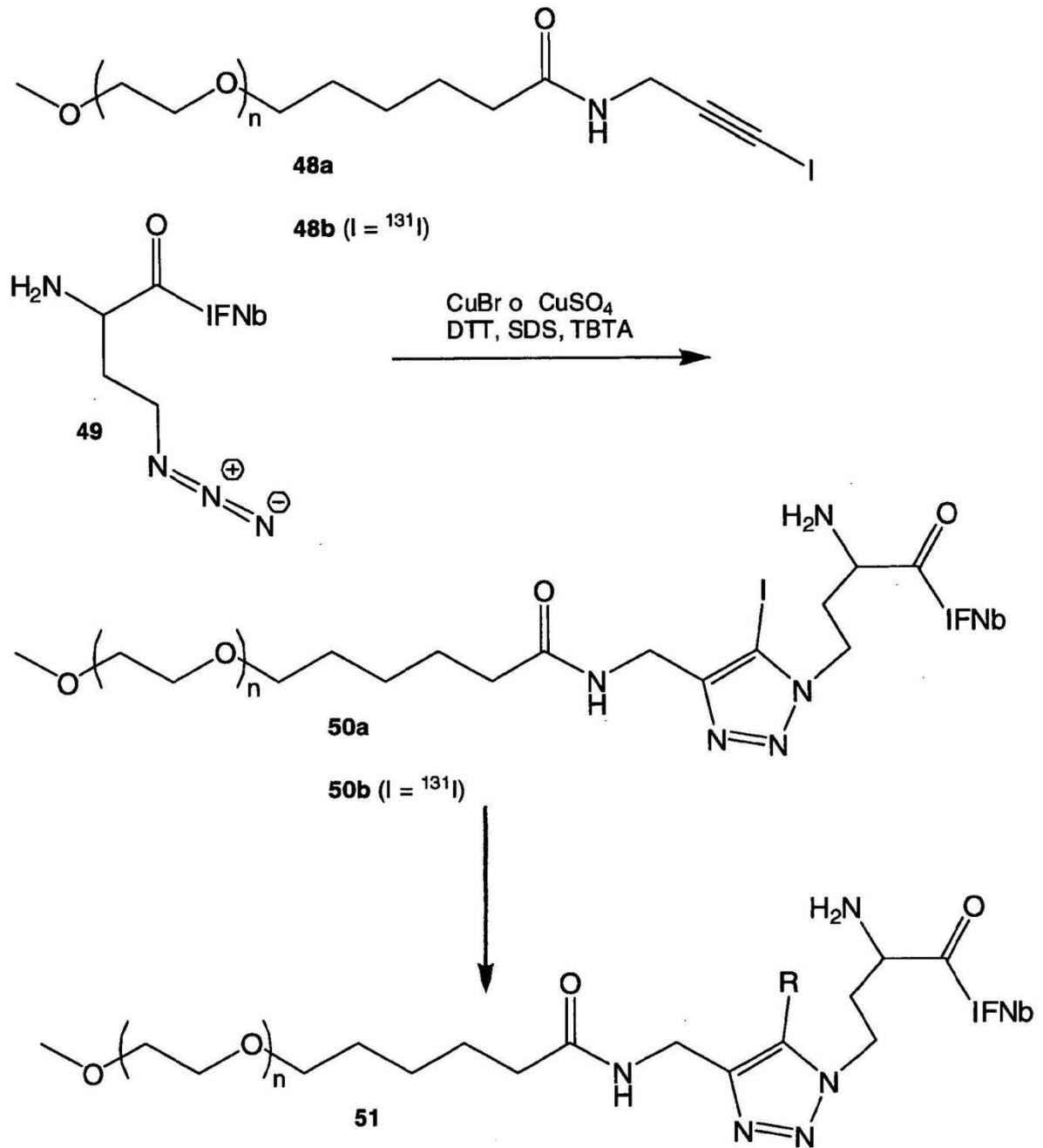


FIG. 8



**FIG. 9**

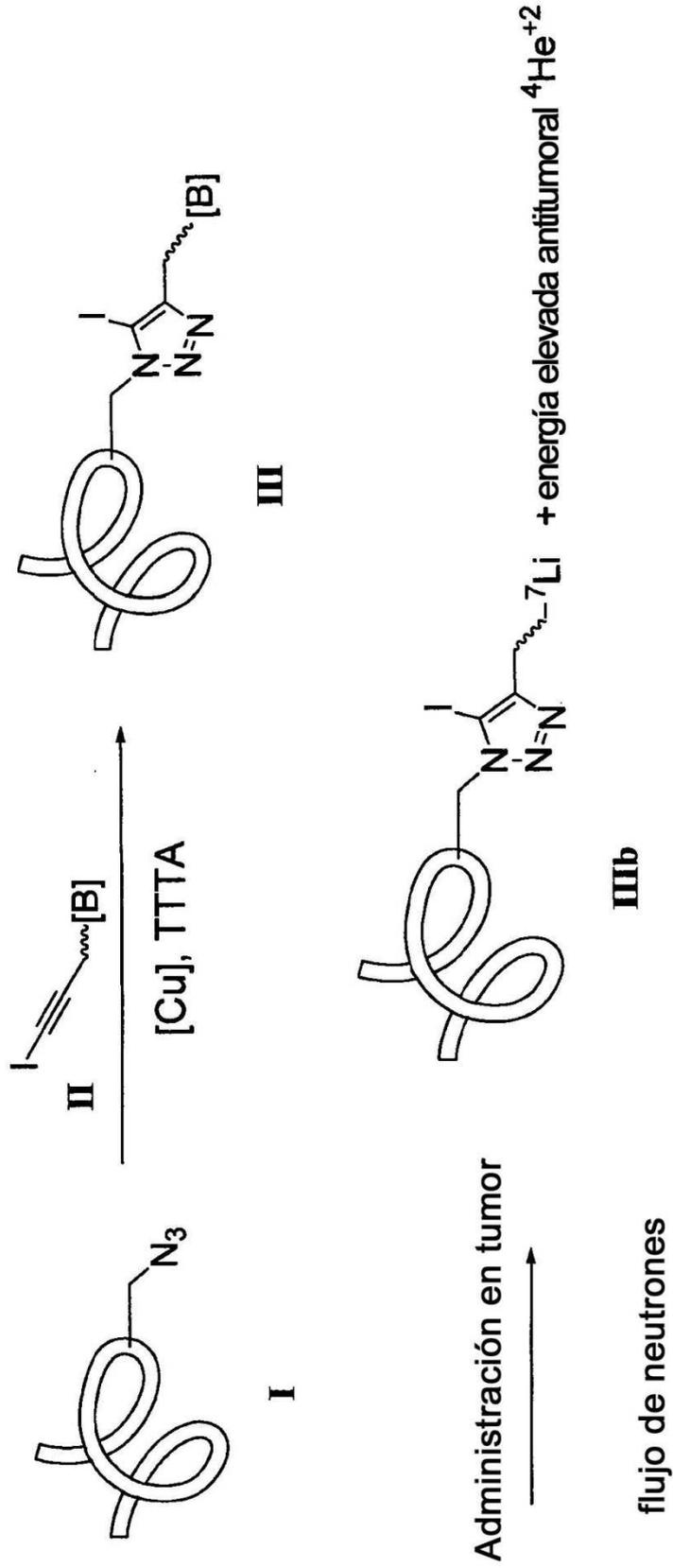
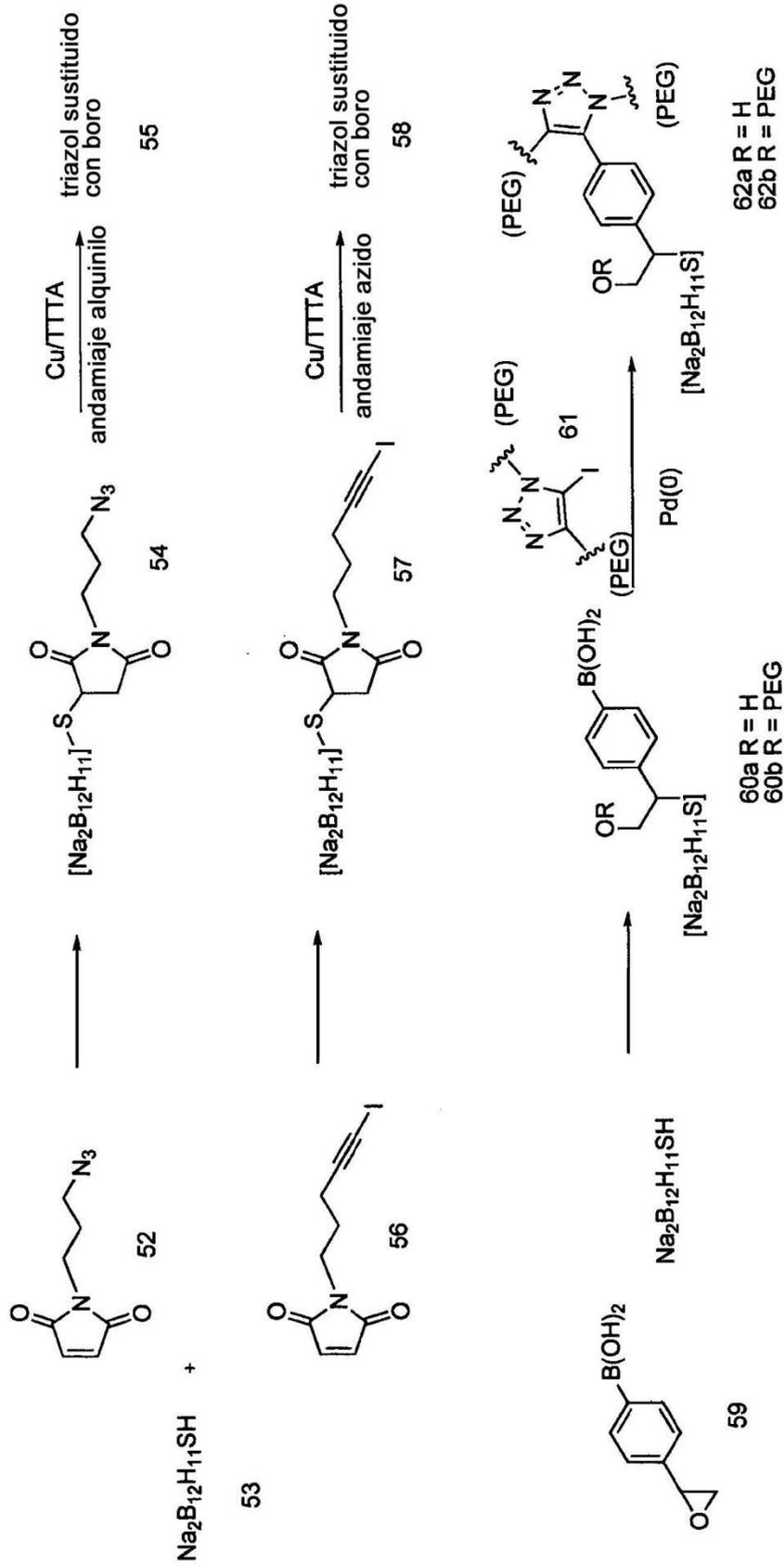
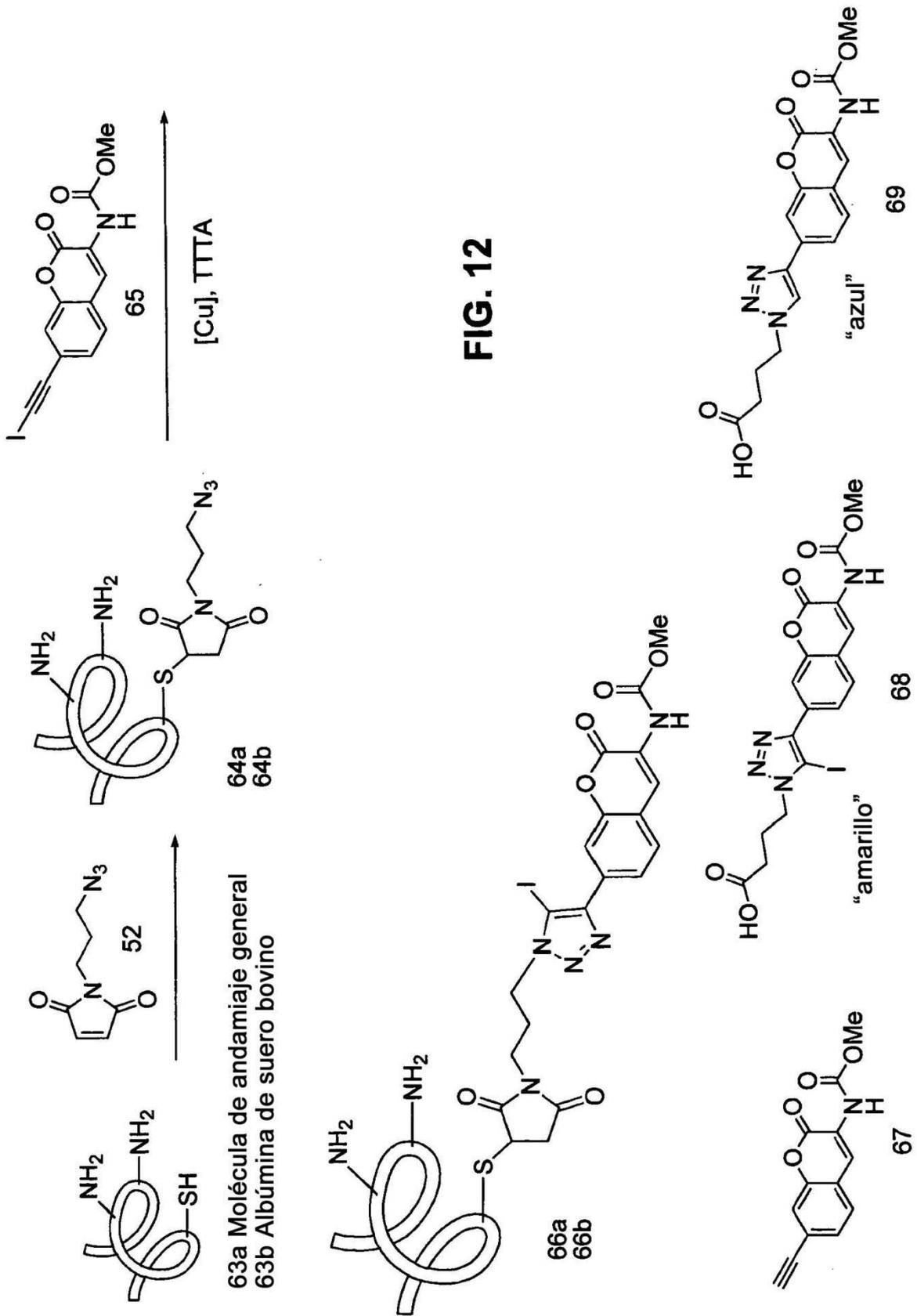


FIG. 10



**FIG. 11**



**FIG. 12**

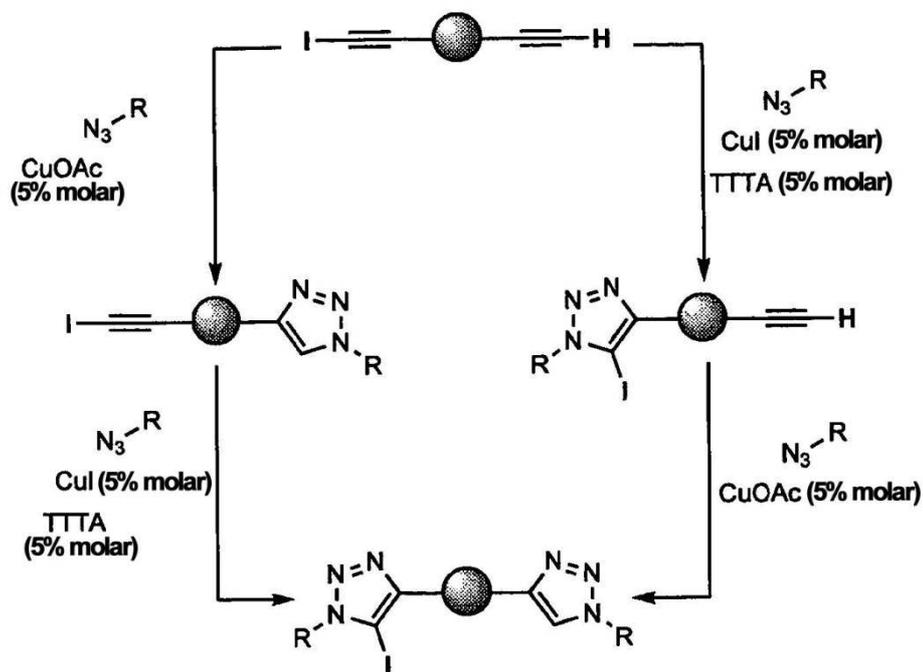


FIG. 13

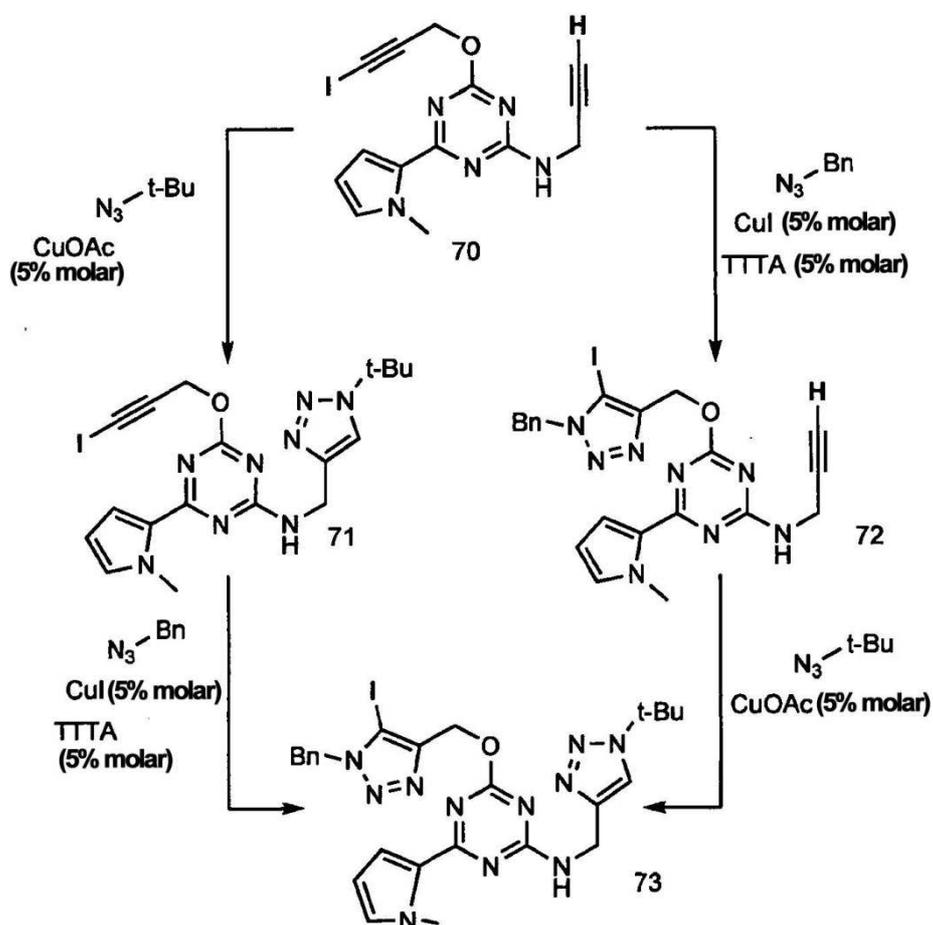


FIG. 14

