

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 956 953**

51 Int. Cl.:

**C07C 201/00** (2006.01)

**A61K 31/10** (2006.01)

**A61K 31/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2015 E 21159735 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2023 EP 3892610**

54 Título: **Compuestos de fluoruro de azufre (VI) y su uso en reacción click**

30 Prioridad:

**06.06.2014 US 201462008925 P**

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

**05.01.2024**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DONG, JIAJIA;  
SHARPLESS, K. BARRY;  
KELLY, JEFFERY W.;  
BARANCZAK, ALEKSANDRA y  
CHEN, WENTAO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 956 953 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

Compuestos de fluoruro de azufre (VI) y su uso en reacción click

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 62/008,925, presentada el 6 de junio de 2014.

Apoyo del gobierno

Esta invención se realizó con el apoyo del gobierno de los Institutos Nacionales de Salud, Subvenciones No. U01NS058046 y EB015663, y la Fundación Nacional de Ciencias, Subvención No. CHE 1011796. El gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos sobre esta invención.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fluoruro de azufre (VI) como se define en la reivindicación 1 adjunta, incluidos compuestos y composiciones terapéuticas, así como a métodos de uso y producción de compuestos y composiciones.

Antecedentes

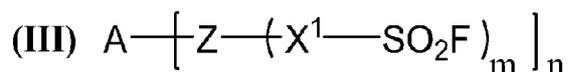
15 La química de "click" se introdujo como marco conceptual para el ensamblaje molecular funcional hace una década, enfatizando la importancia de los enlaces carbono-heteroátomo en la unión de bloques de construcción modulares (ver H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* 2001 123, 2056-2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 2040, 2004-2021). Inspirándose en la naturaleza, las reacciones de click se identificaron como procesos que funcionan en condiciones operativamente simples, amigables con el oxígeno y el agua, y generan productos con altos rendimientos con requisitos mínimos para la purificación del producto. Tales reacciones tienen invariablemente una combinación  
20 inusual de fuertes fuerzas impulsoras termodinámicas y vías de reacción consistentes y bien controladas. En conjunto, estas dos características permiten el uso de sustratos muy variados con gran fiabilidad.

La reacción de cicloadición azida-alquino (véase R. Huisgen, *Angew. Chem.* 1963, 75, 604-637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1963, 1962, 1565-1598) es especialmente útil debido a la naturaleza discreta de sus grupos funcionales participantes y la capacidad de activar su capacidad de ligadura (en diferentes grados y para diferentes propósitos) mediante catalizadores de Cu (I) (ver (a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* 2002, 67, 3057-3062. (b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* 2002, 114, 2708-2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 2741, 2596-2599.), Instalando tensión en el componente alquino (ver (a) G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber. Reel.* 1961, 94, 3260-3275. (b) N. J. Agard, J. A. Prescher, CR Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 15046-15047), o manteniéndolos en estrecha proximidad espacial (ver (a) W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radic, R. P. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K.B. Sharpless, *Angew. Chem.* 2002, 114, 1095-1099; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2002, 1041, 1053-1057. (b) H. D. Agnew, R. D. Rhode, S. W. Millward, A. Nag, W. S. Yeo, J. E. Hein, S. M. Pitram, A. A. Tariq, V. M. Burns, R. J. Krom, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, J. R. Heith, *Angew. Chem.* 2009, 727, 5044-5048; *Angew. Chem. Int. Ed.* 2009, 5048, 4944-4948). Por lo tanto, esta reacción de click surgió al encontrar formas de  
35 inducir a dos grupos funcionales a reaccionar entre sí que de otra manera tendrían muy poca propensión a reaccionar con cualquier cosa, a pesar de su naturaleza altamente energética. Por el contrario, la mayoría de las otras reacciones de click encuentran una ventana de actividad útil al moderar las propiedades de al menos un socio altamente reactivo.

Existe una necesidad continua de nuevos métodos de química de click, particularmente para la preparación de materiales biológicamente activos con grupos funcionales y farmacóforos útiles y poco comunes. Los compuestos y  
40 métodos descritos en este documento abordan estas necesidades.

Resumen

La presente invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. En particular, en un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto representado por la Fórmula (III):



45 en la que:

A es un grupo central orgánico biológicamente activo que comprende un agente terapéutico basado en péptidos o aminoácidos que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped, en el que A comprende uno o más restos no sustituidos o sustituidos seleccionados de un grupo arilo, un grupo heteroarilo arilo, un grupo hidrocarbilo no aromático, un grupo heterocíclico no aromático, al que cada Z independientemente está unido covalentemente;

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

cada Z independientemente es O, NR o N;

cuando Z es O, m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente y Z está unido covalentemente a un resto arilo o heteroarilo de A;

cuando Z es NR, m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y Z está unido covalentemente a un resto hidrocarbilo no aromático, un heterocíclico no aromático, un arilo o heteroarilo de A;

- 5 cuando Z es N, bien sea (a) m es 2, X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y Z está unido covalentemente a un resto hidrocarbilo no aromático, un heterocíclico no aromático, un arilo o un heteroarilo de A; o (b) m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y Z es un nitrógeno en una porción de anillo heterocíclico aromático o no aromático del grupo central A; y

cada R comprende independientemente H o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado entre un grupo arilo, un grupo heteroaril arilo, un grupo hidrocarbilo no aromático y un grupo heterocíclico no aromático.

- 10 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

#### Divulgación adicional

- 15 En este documento se describe un nuevo aspecto de la química del "click", denominado Intercambio de fluoruro de sulfonilo (SuFEx). SuFEx es posible gracias a la interacción entre los requisitos únicos de enlace de hidrógeno del ion fluoruro y las propiedades termodinámicas y cinéticas de los enlaces de fluoruro a los centros de azufre (VI) y silicio. Las reacciones de click rara vez involucran la química ácido-base, porque las reacciones ácido-base generalmente exhiben una baja selectividad; sin embargo, las transformaciones SuFEx son una excepción. La naturaleza especial del ion fluoruro lo hace posible, requiriendo guía por "H<sup>+</sup>" o "R<sub>3</sub>Si<sup>+</sup>" bajo estrictas restricciones espaciales y cinéticas. La química SuFEx utiliza condiciones interfaciales (acuosa/orgánica) y homogéneas de manera ventajosa. La polaridad silenciada del grupo SO<sub>2</sub> permite que las propiedades de las moléculas construidas con enlaces SO<sub>2</sub> se vean influidas en gran medida por los motivos que se conectan. La caja de herramientas del conector de sulfonilo/sulfato resultante también se mejora poderosamente mediante otra reacción de click, la adición conjugada (Michael) de nucleófilos al electrófilo especial fluoruro de etenosulfonilo (también conocido como fluoruro de etilenosulfonilo).

- 25 Los compuestos descritos en este documento son análogos de materiales biológicamente activos tales como fármacos, otros agentes terapéuticos, herbicidas, pesticidas, agentes antimicrobianos, agentes médicos veterinarios y similares, que incluyen al menos un grupo -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F, como se describe a continuación, generalmente en lugar de un sustituyente -OH, -NH<sub>2</sub> o -NHR del fármaco o agente terapéutico. En algunos casos, el sustituyente -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F del análogo reemplaza a otro grupo en el fármaco, agente terapéutico u otro agente biológicamente activo, como un -CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>3</sub>, -OMe, -OEt o sustituyente halógeno (por ejemplo, Cl o Br), o un hidrógeno en un carbono del fármaco o agente terapéutico.

En algunas realizaciones, un compuesto biológicamente activo descrito en este documento, pero no parte de la invención, está representado por la Fórmula (I):



- 35 en la que:

Y es un grupo central orgánico biológicamente activo que comprende uno o más restos sustituidos o no sustituidos seleccionados de un grupo arilo, un grupo heteroaril arilo, un grupo hidrocarbilo no aromático y un grupo heterocíclico no aromático, al que cada Z está unido covalentemente independientemente;

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

- 40 cada Z es independientemente O, NR o N;

cuando Z es O, m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente y Z está unido covalentemente a un resto arilo o heteroarilo de Y;

cuando Z es NR, m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y Z está unido covalentemente a un resto hidrocarbilo no aromático, heterocíclico no aromático, un arilo, o un heteroarilo de Y;

- 45 cuando Z es N, (a) m es 2, X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y Z está unido covalentemente a un resto hidrocarbilo no aromático, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo de Y; o (b) m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y Z es un nitrógeno en una porción de anillo heterocíclico aromático o no aromático del grupo central Y;

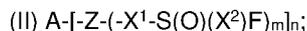
cada X<sup>2</sup> es independientemente O u NR; y

cada R comprende independientemente H o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un grupo arilo, un grupo heteroaril arilo, un grupo hidrocarbilo no aromático y un grupo heterocíclico no aromático.

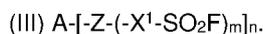
Los sustituyentes que pueden estar presentes en los diversos componentes hidrocarbilo, arilo, heteroarilo y heterocíclico de los compuestos de Fórmula (I) incluyen, por ejemplo, uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en un resto hidrocarbilo (por ejemplo, un alquilo, alqueno, alquino, arilo, alquilarilo, arilalquilo o cualquier combinación de dos o más de los mismos), -OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub>, -SR<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)R<sup>4</sup>, -SC(=O)R<sup>4</sup>, -OC(=O)OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)OR<sup>5</sup>, -SC(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)SR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)SR<sup>5</sup>, -SC(=O)SR<sup>5</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>4</sup>, -OC(=NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>(NR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, P(=O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, OP(=O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, OP(=O)R<sup>5</sup>(OR<sup>4</sup>), flúor, cloro, bromo, yodo, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -N=N-Ar<sup>1</sup>, -CN, un resto heteroarilo (que incluye materiales heteroarilo que comprenden un solo anillo aromático, o múltiples anillos aromáticos fusionados en los que al menos uno de los anillos fusionados incluyen un heteroátomo), un resto heterocíclico no aromático, un anillo carbocíclico no aromático de 5 miembros fusionado, un anillo heterocíclico de 5 miembros fusionado, un anillo carbocíclico no aromático fusionado de 6 miembros, un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático fusionado de 6 miembros, y cualquier combinación de 2 o más de los mismos. En los sustituyentes anteriores, cada R<sup>4</sup> es independientemente H, hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; y cada Ar<sup>1</sup> es independientemente arilo o heteroarilo.

Ciertos compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto Y-(ZH)<sub>n</sub> con un reactivo que comprende un grupo -S(O)(X<sup>2</sup>)F, tal como SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>=CHSO<sub>2</sub>F, y otras reacciones descritas en detalle en el presente documento, que incluyen, por ejemplo, la conversión de las correspondientes moléculas que contienen cloruro en los compuestos fluorados por desplazamiento nucleófilo de Cl por F (por ejemplo, usando una sal de fluoruro o una sal de bifluoruro). En algunas realizaciones, Y-(ZH)<sub>n</sub> es un fármaco comercial conocido que incluye uno o más sustituyentes amino primarios o secundarios y/o sustituyentes OH aromáticos, que son reactivos frente al reactivo. En otras realizaciones, Y-(ZH)<sub>n</sub> es un análogo de un fármaco comercial conocido que incluye uno o más sustituyentes amino primarios o secundarios y/o sustituyentes OH aromáticos, que son reactivos con el reactivo, en lugar de un hidrógeno u otro sustituyente, por ejemplo, en lugar de OMe, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, halógeno, etc.) de un fármaco comercial conocido.

En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula (I) se puede representar por la Fórmula (II) o la Fórmula (III):



en la que cada X<sup>2</sup> es independientemente O u NR<sup>5</sup>. En realizaciones preferidas, X<sup>2</sup> es O, y los compuestos se pueden representar por la Fórmula (III):



Sólo los compuestos de fórmula (III) son parte de la presente invención.

En la Fórmula (II) y la Fórmula (III), A es un grupo central orgánico biológicamente activo (sin embargo, los compuestos del primer aspecto están representados por la Fórmula (III), en la que A es un grupo central orgánico biológicamente activo que comprende un agente terapéutico basado en péptidos o aminoácidos que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped, en la que A comprende uno o más restos sustituidos o no sustituidos seleccionados de un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo hidrocarbilo no aromático, un grupo heterocíclico no aromático, al que cada Z está unido covalentemente independientemente). En algunas realizaciones, A comprende al menos un resto, R X<sup>1</sup>, y "n" es 1, 2, 3, 4 o 5. En otras palabras, los compuestos de Fórmula (II) incluyen un grupo A que tiene propiedades terapéuticas/actividad medicinal, en la que uno o más grupos -ZH (es decir, -OH, -NH<sub>2</sub> o -NHR) de un resto X<sup>1</sup> de A está sustituido por un grupo [-Z-(-X<sup>1</sup>-S(O)(X<sup>2</sup>)F)<sub>m</sub>]<sub>n</sub>, generalmente por reacción con un reactivo que se condensará con el ZH o reaccionará de otro modo con el grupo ZH con la eliminación del H del mismo. Los compuestos de Fórmula (II) retienen la actividad terapéutica del grupo central A. Cada Z es independientemente O, NR o N; cada Z está unido covalentemente a un resto X<sup>1</sup> de A; y cada R comprende independientemente un grupo hidrocarbilo. Cuando Z es O, m es 1 y cada X<sup>1</sup> es un enlace covalente. Cuando Z es NR, m es 1 y cada X<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. Cuando Z es N, m es 2 y X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. Cada X<sup>1</sup> es independientemente un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo arilo sustituido que tiene la fórmula:



;

en la que x e y son 0, 1 o 2; y la suma de x e y es al menos 1 cuando X<sup>1</sup> es el arilo sustituido; y cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un resto hidrocarbilo, -OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub>, -SR<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)R<sup>4</sup>, -SC(=O)R<sup>4</sup>, -OC(=O)OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)OR<sup>5</sup>, -SC(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)SR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)SR<sup>5</sup>, -SC(=O)SR<sup>5</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>4</sup>, -OC(=NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>(NR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)R<sup>5</sup>(OR<sup>4</sup>), flúor, cloro, bromo, yodo,

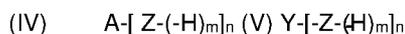
- NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -N=N-Ar<sup>1</sup>, -CN, un resto heteroarilo, un resto heterocíclico no aromático y cualquier combinación de dos o más de los mismos. Alternativamente, un R<sup>2</sup> y un R<sup>3</sup> juntos forman un anillo seleccionado de un anillo carbocíclico no aromático de 5 miembros fusionado, un anillo heterocíclico de 5 miembros fusionado, un anillo carbocíclico no aromático de 6 miembros fusionado y un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático de 6 miembros fusionado. En los sustituyentes anteriores, cada R<sup>4</sup> es independientemente H, hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; y cada Ar<sup>1</sup> es independientemente arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, cuando Z es N, Z alternativamente puede ser un nitrógeno en una porción de anillo heterocíclico aromático o no aromático del grupo central A, en cuyo caso, m es 1, y X<sup>1</sup> puede ser un enlace covalente o un grupo -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.
- 5
- 10 En los compuestos de fórmulas (II) y (III), cada Ar<sup>1</sup>, hidrocarbilo, heteroarilo, resto heterocíclico no aromático, anillo carbocíclico no aromático de 5 miembros fusionado, anillo heterocíclico de 5 miembros fusionado, anillo carbocíclico no aromático de 6 miembros fusionado, anillo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático de 6 miembros fusionado independientemente puede ser no sustituido o puede ser sustituido con un grupo que comprende al menos un átomo distinto de carbono.
- 15 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), cada X<sup>2</sup> es O, cada Z es independientemente O, NR o N; y al menos una Z es O. En algunas otras realizaciones de los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), cada X<sup>2</sup> es O, cada Z es independientemente O, NR o N; y al menos una Z es NR. En otras realizaciones más de los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), cada X<sup>2</sup> es O, cada Z es independientemente O, NR o N; y al menos una Z es N.
- 20 En algunas realizaciones de los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), cada X<sup>2</sup> es O, cada X<sup>1</sup> es un enlace covalente y cada Z es O. En algunas otras realizaciones de los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), cada X<sup>2</sup> es O, cada X<sup>1</sup> es un enlace covalente y cada Z es NR. En otras realizaciones más de los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), cada X<sup>2</sup> es O, cada X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y cada Z es independientemente NR o N.
- 25 En una realización del compuesto representado por la Fórmula (III), cada m es 1; cada Z es independientemente O NR; y cada X<sup>1</sup> es un enlace covalente.
- En una realización del compuesto representado por la Fórmula (III), cada Z es independientemente O, NR o N; al menos una Z es O; cuando Z es O, m es 1 y cada X<sup>1</sup> es un enlace covalente; cuando Z es NR, m es 1 y cada X<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; y cuando Z es N, m es 2 y X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.
- 30 En una realización del compuesto representado por la Fórmula (III), cada Z es independientemente O, NR o N; al menos una Z es NR; cuando Z es O, m es 1 y X<sup>1</sup> es un enlace covalente; cuando Z es NR, m es 1 y cada X<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; cuando Z es N, m es 2 y cada X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.
- En una realización del compuesto representado por la Fórmula (III), cada Z es independientemente O, NR o N; al menos una Z es N; cuando Z es O, m es 1 y X<sup>1</sup> es un enlace covalente; cuando Z es NR, m es 1 y cada X<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>; y cuando Z es N, m es 2 y cada X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.
- 35 En una realización del compuesto representado por la Fórmula (III), cada m es 1; cada Z es O; y cada X<sup>1</sup> es un enlace covalente.
- En una realización del compuesto representado por la Fórmula (III), cada Z es NR; y cada X<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.
- En una realización del compuesto representado por la Fórmula (III), cada m es 2; cada Z es N; y cada X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.
- 40 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), Y o A comprende, por ejemplo, un agente antimicrobiano en el que uno o más hidrógeno en un oxígeno, nitrógeno o una combinación de los mismos está sustituido por [X<sup>1</sup> - SO<sub>2</sub>F]<sub>m</sub>; un inhibidor de enzima en el que uno o más hidrógeno en un oxígeno, nitrógeno o una combinación de los mismos está sustituido por [-X<sup>1</sup> - SO<sub>2</sub>F]<sub>m</sub>; un medicamento para tratar una enfermedad no microbiana en la que uno o más hidrógeno en un oxígeno, nitrógeno o una combinación de los mismos está sustituido por [-X<sup>1</sup> - SO<sub>2</sub>F]<sub>m</sub>; o un agente terapéutico que se dirige a un patógeno (por ejemplo, un antibiótico como vancomicina, rifamicina, rifampicina, teicoplanina, sulfacetamida, amoxicilina, novobiocina, un compuesto de tetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, minociclina, clortetraciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, demeclociclina, sulfanilamida, sulfametoxazol, norfloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, un compuesto antituberculoso, isoniazida, rifampicina, estreptomycin, ciprofloxacina, moxifloxacina, ácido aminosalicílico y similares; o un agente protozoario tal como un agente antipalúdico, quinina, quinocina, atovaquona, mefloquina, sulfadoxina, hidrocloroquina yodoquinol, paramomicina y similares).
- 45
- 50 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), Y o A comprende un agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped, por ejemplo, agentes antiinflamatorio no esteroideos (AINE) tales como naproxeno, ibuprofeno, aspirina, tolmetina, flurbiprofeno, sulindac, piroxicam, nabumeton, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, diclofenaco y similares; agentes antineoplásicos como bleomicina, citarabina, dacarbazina, antraciclina (por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina y similares), epirubicina, etopósido, flutamida, gemcitabina, idarubicina,
- 55

leuprolida, leuprorelina, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, pemetrexed, pentostatina, procarbazona, suramin, tenipósido, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo (uramastina) y similares; opiáceos tales como morfina, buprenorfina, hidromorfona, oximorfona, dihidromorfona, metildihidromorfina, butorfanol y similares; analgésicos tales como pregabalina, tetrahidrocannabinol, fentanilo, flupirtina, oxicodona, acetaminofen, salicilamida y similares; antidepresivos como fluoxetina (PROZAC), sertralina (ZOLOFT), duloxetina (CYMBALTA), amoxapina, maprotilina, mianserina, nomifensina, trazodina, viloxazina, aripirazol, bupropión (WELLBUTRIN), desvendafaxina, duloxetina, paroxetina, y similares; Inhibidores de COX 2 tales como celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, firocoxib, nimesulida y similares; Inhibidores de COX-LOX tales como licofelona, clonidina y similares; antagonistas de los receptores opioides tales como naltrexona, naloxona, naltrindol y similares; Medicamentos para la enfermedad de Alzheimer tales como galato de epigallocatequina (EGCG), memantina, galantamina y similares; estatinas como atorvastatina (LIPITOR), rosuvastatina y similares; medicamentos para la disfunción eréctil como sildenafil (VIAGRA), tadalafil (CIALIS), vardenafil (LEVITRA), apomorfina y similares; medicamentos contra el asma tales como salbutamol (albuterol), salmeterol, terbutalina, formoterol, metaproterenol y similares; inhibidores de colinesterasa tales como edrofonio, tacrina y similares; fármacos simpaticomiméticos tales como fenilefrina, anfetamina, metoxamina, prenalterol, terbutalina, ritodrina y similares; agentes anticonvulsivos tales como lamotrigina, vigabatrina, gabapentina, pregabalina y similares; bloqueadores neuromusculares tales como tubocurarina, cisatracurio y similares; inhibidores de la absorción de esteroides intestinales tales como ezetimiba, (3R,4S)-1,4-bis(4-metoxifenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidionona y similares; fármacos endocrinos como tiroxina, somatostatina y similares; agentes estrogénicos, antagonistas y agonistas, tales como raloxifeno, estradiol, etinilestradiol, dietilestilbesrol y similares; agentes antivirales tales como aciclovir, valaciclovir, penciclovir, cidofovir, zalcitibina, adefovir, entacavir y similares; agentes anoréxicos tales como fentermina y similares; anticoagulantes tales como warfarina, acenocumarol y similares; antihipertivos y betabloqueadores tales como lisinopril, nadolol, atenolol, acebutolol, betaxolol, carvediol, esmolol y similares; agonistas del receptor de serotonina e inhibidores de la captación de serotonina tales como serotonina, sertralina, dolasetrón, fluoxetina y similares; diuréticos tales como hidroclorotiazida, bumetanida, furosemida, pinosresinol y similares; bloqueadores de los canales de calcio tales como besilato de amlodipina, clorhidrato de mibefradina y similares; así como compuestos potenciadores de la libido femenina tales como flibanserin (1-(2-(4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il)etil)-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona; Sprout Pharmaceuticals). Otros materiales adecuados incluyen agentes basados en péptidos y aminoácidos, particularmente tirosina, 2,6-dimetiltirosina, lisina y péptidos que comprenden uno o más residuos seleccionados de tirosina, 2,6-dimetiltirosina y lisina como leuprolida (ENANTONE, un antagonista del receptor de GnRH pituitario de péptido que contiene tirosina), glatiramer (un copolímero aleatorio de lisina alanina ácido aspártico y tirosina, nombre comercial CAPOXONE, un inmunomodulador). Como es bien conocido en la técnica médica, los fármacos de una clasificación particular (por ejemplo, antibiótico, agente estrogénico, agente antineoplásico y similares) pueden tener usos terapéuticos e indicaciones para más de un tipo de enfermedad o afección.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), Y o A son agentes terapéuticos que exhiben actividad hacia sustancialmente la misma diana terapéutica que el grupo central orgánico farmacéuticamente activo, A.

Los compuestos de fórmulas (I), (II) y (III), Y o A que tienen actividad terapéutica se pueden formular como una composición farmacéutica en combinación con un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

No son parte de la invención pero se describen en el presente documento métodos para preparar los compuestos de Fórmula (II) y Fórmula (I). En una realización, un método para preparar un compuesto de Fórmula (II) o Fórmula (I) comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) o (V), respectivamente, con  $\text{SO}_2\text{F}_2$  en presencia de una base:



en la que A, Y, m y n son como se definen para los compuestos de fórmulas (I) y (II), y Z es O NR. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, como NaOH, KOH y similares), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio y similares), una base de nitrógeno (preferiblemente una amina terciaria, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, una amidina tal como DBU (1,8-diazabicyclo[5.5.0]undec-7-eno y similares), una guanidina tal como tetrametilguanidina y similares) y similares.

En otra realización, un método para preparar un compuesto de Fórmula (II) o Fórmula (I) en el que cada m es 2, cada Z es N y cada  $X^1$  es  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) o (V), respectivamente, con  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{F}$  ("ESF"), que se condensa fácilmente con compuestos amino que comprenden al menos un enlace N-H.

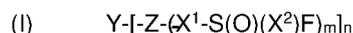
Los compuestos de Fórmula (I) y Fórmula (II), que incluyen los compuestos de Fórmula (III), tienen varias características útiles y sorprendentes. En muchas realizaciones, los compuestos tienen actividad terapéutica hacia sustancialmente la misma diana terapéutica que el compuesto correspondiente que comprende el grupo central Y o A, pero con una o más propiedades de características adicionales útiles, tales como solubilidad mejorada, biodisponibilidad mejorada, capacidad para unirse covalentemente con un grupo objetivo en un sujeto o patógeno, un coeficiente de partición (LogP) de agua/octanol más bajo que el compuesto original (particularmente cuando -OSO<sub>2</sub>F reemplaza un grupo -OCF<sub>3</sub> en el compuesto terapéutico original), y proporciona un asa para unir selectivamente el

compuesto de Fórmula (II) a un grupo útil tal como un tinte (por ejemplo, un tinte fluorescente), biotina, un polímero (por ejemplo, una resina de poliestireno u otro polímero convencional, así como los polímeros descritos en la Solicitud PCT copendiente de propiedad común serie No. PCT/US2013/07287) por desplazamiento de F. El grupo -OSO<sub>2</sub>F, puede considerarse como un bioisómero para -OCF<sub>3</sub>, lo que hace que el grupo -OSO<sub>2</sub>F sea un reemplazo atractivo para -OCF<sub>3</sub>, especialmente si se desea un LogP más bajo.

Además de la actividad biológica, per se, los grupos Ar-OSO<sub>2</sub>F proporcionan un grupo protector o precursor eficaz para los compuestos ArOH y ArOSO<sub>3</sub>. El resto SO<sub>2</sub>F, en las diversas formas descritas en el presente documento, también proporciona un asa para la unión covalente de compuestos orgánicos a sustratos que llevan un grupo OH fenólico, un grupo amino y similares, por ejemplo, unión a una superficie, como una perla de poliestireno modificado o una superficie de vidrio, o unión a otra molécula, como una proteína (por ejemplo, a través de una cadena lateral nucleofílica de un residuo de aminoácido en el sitio activo de una proteína). El grupo -OSO<sub>2</sub>F también puede ser útil como grupo saliente en reacciones de sustitución aromática nucleofílica u otras reacciones de desplazamiento o acoplamiento en lugar de, por ejemplo, un grupo halógeno, un triflato, un mesilato u otro grupo saliente. Además, los compuestos de SO<sub>2</sub>F biológicamente activos descritos en el presente documento se pueden utilizar como agentes de detección para identificar dianas de fármacos, por ejemplo, mediante unión covalente al sitio activo de los fármacos.

La siguiente lista no limitante ilustra varias realizaciones de los compuestos, composiciones, métodos y usos descritos en este documento (no de acuerdo con la presente invención):

La realización 1 es un compuesto representado por la fórmula (I):



en la que:

Y es un grupo central orgánico biológicamente activo que comprende uno o más restos sustituidos o no sustituidos seleccionados de un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo hidrocarbilo no aromático y un grupo heterocíclico no aromático, al que cada Z está unido covalentemente independientemente;

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

cada Z es independientemente O, NR o N;

cuando Z es O, m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente y Z está unido covalentemente a un resto arilo o heteroarilo de Y;

cuando Z es NR, m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y Z está unido covalentemente a un resto hidrocarbilo no aromático, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo de Y;

cuando Z es N, (a) m es 2, X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y Z está unido covalentemente a un resto hidrocarbilo no aromático, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo de Y; o (b) m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y Z es un nitrógeno en una porción de anillo heterocíclico aromático o no aromático del grupo central Y;

cada X<sup>2</sup> es independientemente O NR; y

cada R comprende independientemente H o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo hidrocarbilo no aromático y un grupo heterocíclico no aromático.

La realización 2 es un compuesto de la realización 1, en el que cada X<sup>2</sup> es O, cada Z es independientemente O, NR o N; y al menos una Z es O.

La realización 3 es un compuesto de la realización 1, en el que cada X<sup>2</sup> es O, cada Z es independientemente O, NR o N; y al menos una Z es NR.

La realización 4 es un compuesto de la realización 1, en el que cada X<sup>2</sup> es O, cada Z es independientemente O, NR o N; y al menos una Z es N.

La realización 6 es un compuesto de la realización 1, en el que cada X<sup>2</sup> es O, cada X<sup>1</sup> es un enlace covalente y cada Z es NR.

La realización 7 es un compuesto de la realización 1, en el que cada X<sup>2</sup> es O, cada X<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y cada Z es independientemente NR o N.

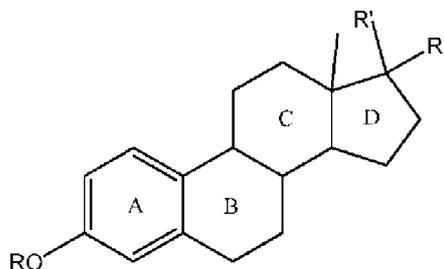
La realización 8 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 7, en el que al menos una Z está unido covalentemente a un resto heteroarilo de Y.

La realización 9 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, en el que al menos una Z está unido covalentemente a un resto arilo de Y.

La realización 10 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 9, en el que al menos una Z está unido covalentemente a un carbono no aromático de Y.

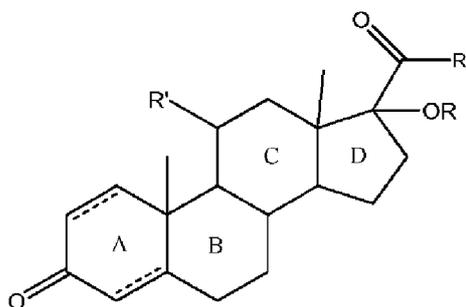
La Realización 11 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 10, en el que uno o más del arilo, heteroaril arilo, hidrocarbilo no aromático o partes heterocíclicas no aromáticas de los compuestos de Fórmula (I), incluyen uno o más sustituyentes seleccionados de un resto hidrocarbilo,  $-OR^4$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-N^+(R^4)_3$ ,  $-SR^4$ ,  $-OC(=O)R^4$ ,  $-N(R^4)C(=O)R^4$ ,  $-SC(=O)R^4$ ,  $-OC(=O)OR^5$ ,  $-N(R^4)C(=O)OR^5$ ,  $-SC(=O)OR^5$ ,  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)C(=O)N(R^4)_2$ ,  $-SC(=O)N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)SR^5$ ,  $-N(R^4)C(=O)SR^5$ ,  $-SC(=O)SR^5$ ,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=O)N(R^4)_2$ ,  $-C(=O)SR^4$ ,  $-OC(=NR^4)R^4$ ,  $-N(R^4)C(=NR^4)R^4$ ,  $-SO_2R^4$ ,  $-SO_2OR^4$ ,  $-SO_2(NR^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2OR^5$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OSO_2OR^5$ ,  $-OSO_2N(R^4)_2$ ,  $-P(=O)(OR^4)_2$ ,  $-OP(=O)(OR^4)_2$ ,  $-OP(=O)R^5(OR^4)$ , fluoro, cloro, bromo, yodo,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-N=N-Ar^1$ ,  $-CN$  un resto heteroarilo (incluidos los materiales heteroarilo que comprenden un solo anillo aromático o múltiples anillos aromáticos fusionados en el que al menos uno de los anillos fusionados incluye un heteroátomo), un resto heterocíclico no aromático, un anillo carbocíclico no aromático de 5 miembros fusionado, un anillo heterocíclico de 5 miembros fusionado, un anillo carbocíclico no aromático de 6 miembros fusionado, un anillo heterocíclico no aromático que contiene nitrógeno de 6 miembros fusionado y cualquier combinación de dos o más de ellos; cada  $R^4$  es independientemente H, hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; cada  $R^5$  es independientemente hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; y cada  $Ar^1$  es independientemente arilo o heteroarilo.

La realización 12 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un esteroide estrogénico que incluye al menos un grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$ . Como se usa en el presente documento, "esteroide estrogénico" se refiere a esteroides en los que el "anillo A" de la estructura esteroide tetracíclica arquetípica es aromático, por ejemplo, como se ilustra a continuación:



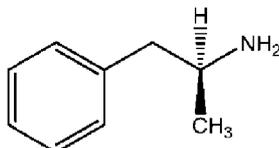
en el que R generalmente es H o alquilo,  $R'$  típicamente es OH, y  $R''$  típicamente es H o etinilo, y que puede estar sustituido en cualquiera de los anillos A, B, C o D de los mismos o en R con uno o más sustituyente tal como se describe en este documento con respecto a la realización 11, anterior, y el grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$  puede estar presente en cualquiera de los anillos A, B, C o D, en R,  $R'$   $R''$  u otro sustituyente del mismo, en lugar de OR,  $R'$  o  $R''$ . Los ejemplos no limitantes de tales esteroides estrogénicos incluyen, por ejemplo, estradiol, estrona, estriol, etinilestradiol y similares.

La realización 13 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un corticosteroide que incluye al menos un grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$ . Como se usa en el presente documento, "corticosteroide" se refiere a esteroides que tienen la estructura de corticosteroide arquetípica que se ilustra a continuación:



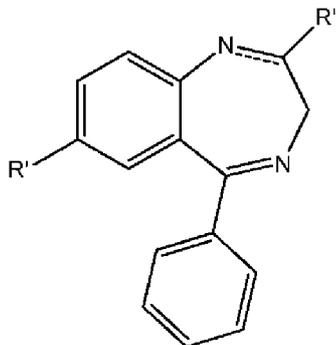
en el que R típicamente es H,  $R'$  generalmente es OH u oxo ( $=O$ ), y  $R''$  típicamente es  $-CH_2OH$ , y que puede estar sustituido en cualquiera de sus anillos A, B, C o D o en R,  $R'$  o  $R''$ , por uno o más sustituyentes tal como se describe en este documento con respecto a la realización 11, anterior, y el grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$  puede estar presente en cualquiera de los anillos A, B, C o D, en otro sustituyente unido a uno de los anillos, en un grupo R,  $R'$  o  $R''$ , o en lugar de un grupo R,  $R'$  o  $R''$ , (por ejemplo, unido a un sustituyente arilo o heteroarilo cuando Z es O). Los ejemplos no limitantes de tales corticosteroides incluyen, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona, prednisona, prednisolona, triamcinolona, metil prednisolona, prednilideno, flucortilona, parametasona, dexametasona, betametasona y similares.

La realización 14 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un compuesto de anfetamina que incluye al menos un grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$ . Como se usa en este documento, "compuesto de anfetamina" se refiere a compuestos que incluyen la subestructura del núcleo de anfetamina arquetípica:



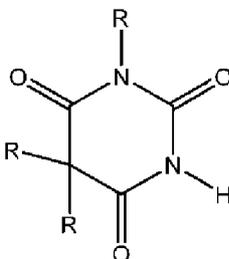
5 y que puede estar sustituido en cualquier porción del mismo por uno o más sustituyentes como los descritos en este documento con respecto a la realización 11, anterior, y el grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$  puede estar presente en cualquier porción del núcleo de anfetamina o se puede unir covalentemente a otro sustituyente en el núcleo de anfetamina. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos de anfetamina incluyen, por ejemplo, psicoestimulantes tales como anfetamina, metanfetamina, anfetaminil, fenetilina, metilfenidato, prolintano; y anoréxicos tales como catina (norpseudoefedrina), anfepramona, mefanorex, fenfluramina y similares.

10 La realización 15 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un compuesto de benzodiazepina que incluye al menos un grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$ . Como se usa en el presente documento, "compuesto de benzodiazepina" se refiere a compuestos que incluyen la subestructura del núcleo de benzodiazepina arquetípica:



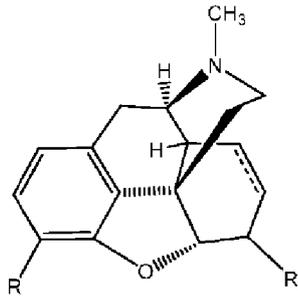
20 en el que  $R^1$  es típicamente un grupo halógeno o nitro,  $R^2$  típicamente es un grupo oxo ( $=O$ ) o  $NR$ , y que puede estar sustituido en cualquier porción del mismo con uno o más sustituyentes como se describe en este documento con respecto a la realización 11, anterior, y el grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$  puede estar presente en cualquier porción del núcleo de benzodiazepina o puede estar unido covalentemente a otro sustituyente en el núcleo de benzodiazepina, o en lugar de  $R^1$  o  $R^2$ . Los ejemplos no limitantes de dichos compuestos de benzodiazepina incluyen, por ejemplo, clordiazepina, demoxepam, clordiazepóxido, diazapam, prazepam, oxazepam, clorazepato de dipotasio, lorazepam, clonazepam, bromazepam, clobazam, temazepam, flurazepam, lormetazepam, nitrazepam y similares.

25 La realización 16 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un compuesto barbitúrico que incluye al menos un grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$ . Como se usa en este documento, "compuesto barbitúrico" se refiere a compuestos que incluyen la subestructura del núcleo de barbitúricos arquetípicos:



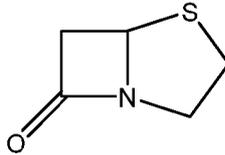
30 en el que los grupos  $R$  pueden ser sustituyentes como se describe en la realización 11, anterior, y el grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$  puede estar presente en cualquier porción del núcleo de benzodiazepina o se puede unir covalentemente a otro sustituyente en el núcleo de anfetamina, o en lugar de un grupo  $R$ . Los ejemplos no limitantes de tales compuestos barbitúricos incluyen, por ejemplo, vinilbital, aprobarbital, secbutabarbital, pentobarbital, ciclobarbital, fenobarbital y similares.

35 La realización 17 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un derivado de morfina que incluye al menos un grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$ . Como se usa en este documento, "derivado de morfina" se refiere a compuestos que incluyen la subestructura del núcleo de morfina arquetípica:



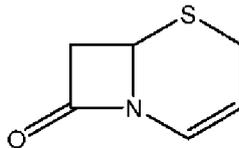
5 en el que R típicamente es hidroxilo o alcoxi, R' típicamente es OH u oxo, y el compuesto puede estar sustituido por un sustituyente como el descrito en la realización 11 en cualquier porción de la estructura del núcleo o incluido en o en lugar de R o R', y el grupo -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F puede estar presente en cualquier porción del núcleo de morfina o puede estar unido covalentemente a otro sustituyente en el núcleo de morfina o en lugar de R o R'. Los ejemplos no limitantes de tales derivados de morfina incluyen, por ejemplo, morfina, codeína, diamorfina, dihidrocodeína, hidromorfona, hidrocodona, oxicodona, oximorfona, levorfanol y similares.

10 La realización 18 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un antibiótico penam que incluye al menos un grupo Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F. Como se usa en este documento, "antibiótico penam" se refiere a un antibiótico que comprende la estructura arquetípica del núcleo penam:



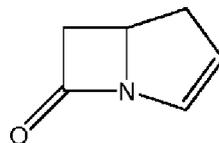
15 y que puede estar sustituido en cualquier porción del mismo con uno o más sustituyentes como los descritos en este documento con respecto a la realización 11, anterior, y el grupo -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F puede estar presente en cualquier porción del núcleo de penam o se puede unir covalentemente a otro sustituyente en el núcleo de penam. Los ejemplos no limitantes de tales antibióticos penam incluyen, por ejemplo, penicilina, bencilpenicilina (penicilina g), fenoximetilpenicilina (penicilina V), oxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, amoxicilina, epicilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina, apalcilina, carbenicilina, ticarcilina, temocilina y similares.

20 La realización 19 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un antibiótico cefem que incluye al menos un grupo Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F. Como se usa en el presente documento, "antibiótico de cefem" se refiere a un antibiótico que comprende la estructura arquetípica del núcleo de cefem:



25 y que puede estar sustituido en cualquier porción del mismo con uno o más sustituyentes como los descritos en este documento con respecto a la realización 11, anterior, y el grupo -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F puede estar presente en cualquier porción del núcleo de cefem o se puede unir covalentemente a otro sustituyente en el núcleo de cefem. Ejemplos no limitantes de tales antibióticos de cefem incluyen, por ejemplo, cefalosporina, cefalotina, cefazolina, cefazedona, cefamandol, cefuroxima, cefotiam, cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona, cefixima, cefmetazol, cefonicida, cefapirin, ceforanida, cefalexin, cefaclor, cefradina, cefadroxil, y similares.

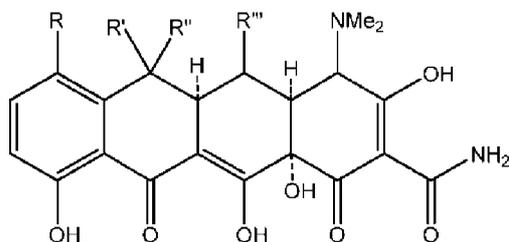
30 La realización 20 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un antibiótico carbapenem que incluye al menos un grupo -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F. Como se usa en el presente documento, "antibiótico carbapenem" se refiere a un antibiótico que comprende la estructura del núcleo del carbapenem arquetípico:



35 y que puede estar sustituido en cualquier porción del mismo con uno o más sustituyentes como los descritos en este documento con respecto a la realización 11, anterior, y el grupo -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F puede estar presente en cualquier porción del núcleo de carbapenem o puede unirse covalentemente a otro sustituyente en el núcleo de carbapenem.

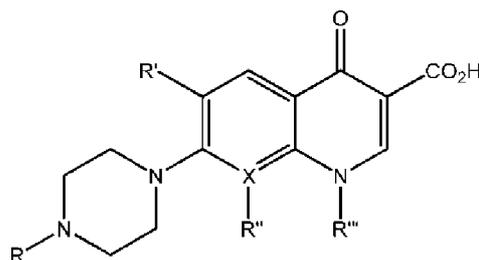
Los ejemplos no limitantes de tales antibióticos carbapenem incluyen, por ejemplo, tienamicina, imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem, biapenem, razupenem, tebipenem, lenapenem y tomopenem.

- 5 La realización 21 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un antibiótico tetraciclina que incluye al menos un grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$ . Como se usa en este documento, "antibiótico de tetraciclina" se refiere a un antibiótico que comprende la estructura arquetípica del núcleo de tetraciclina:



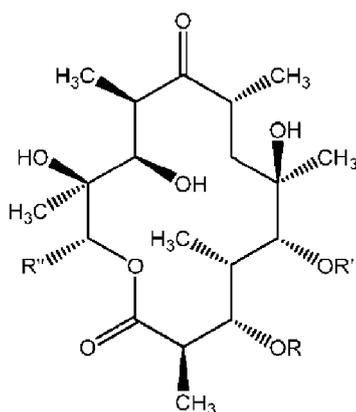
- 10 en el que R típicamente es un hidrógeno, halógeno (por ejemplo, Cl), dialquilamino (por ejemplo, dimetilamino), R' y R'' típicamente son hidrógeno, hidroxilo o metilo, R''' típicamente es hidrógeno o hidroxilo, y que puede estar sustituido en cualquier porción del mismo por uno o más sustituyentes tal como se describe en este documento con respecto a la Realización 11, anterior, y el grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$  puede estar presente en cualquier porción del núcleo de tetraciclina o puede estar unido covalentemente a otro sustituyente en el núcleo de tetraciclina, o en lugar de R, R', R'' o R'''. Los ejemplos no limitantes de tales compuestos antibióticos de tetraciclina incluyen, por ejemplo, tetraciclina, oxitetraciclina, demiclociclina, doxiciclina, minociclina y rolitetraciclina.

- 15 La realización 22 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un antibiótico quinolónico que incluye al menos un grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$ . Como se usa en este documento, "antibiótico de quinolona" se refiere a un antibiótico que comprende la estructura arquetípica del núcleo de quinolona:



- 20 en el que X es típicamente C o N, R típicamente es hidrógeno o metilo, R' típicamente es hidrógeno o F, y R'' típicamente es hidrógeno cuando X es C y está ausente cuando X es N, R''' típicamente es alquilo (por ejemplo, etilo) o cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo), y que puede estar sustituido en cualquier porción del mismo con uno o más sustituyentes como se describe en este documento con respecto a la realización 11, anterior, y el grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$  puede estar presente en cualquier porción del núcleo de quinolona o puede estar unido covalentemente a otro sustituyente en el núcleo de quinolona, o en lugar de R, R', R'' o R'''.
- Los ejemplos no limitantes de tales compuestos antibióticos de quinolona incluyen, por ejemplo, norfloxacina, ciprofloxacina y enoxacina.

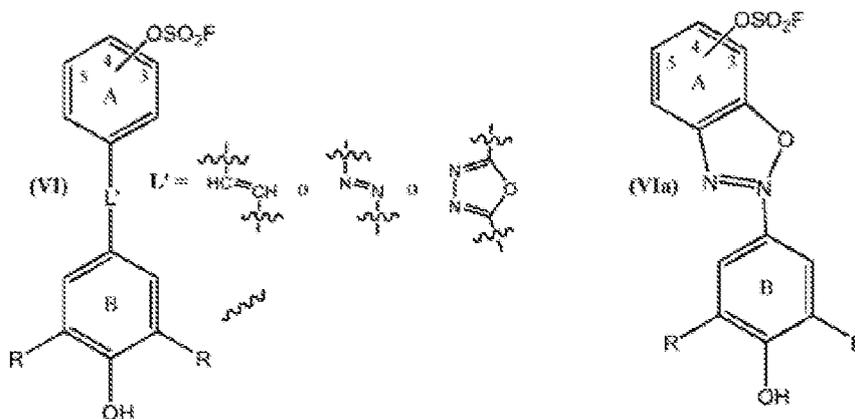
- 25 La realización 23 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un antibiótico macrólido que incluye al menos un grupo  $-Z-X^1-(S)(O)(X^2)F$ . Como se usa en este documento, "antibiótico macrólido" se refiere a un antibiótico que tiene una estructura de núcleo de lactona macrocíclica. En algunas realizaciones, el antibiótico macrólido tiene una estructura de núcleo arquetípica de tipo eritromicina:



en el que R es típicamente un grupo glucósido (azúcar), R' es un grupo aminoglucósido (amino azúcar) y R'' es típicamente etilo. Los antibióticos macrólidos pueden estar sustituidos en cualquier porción de los mismos por uno o más sustituyentes como se describe en el presente documento con respecto a la realización 11, anterior, y el grupo -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F puede estar presente en cualquier porción del núcleo macrólido o puede estar unido covalentemente a otro sustituyente en el núcleo macrólido. Ejemplos no limitantes de tales compuestos antibióticos macrólidos incluyen, por ejemplo, azitromicina, claritromicina, eritromicina, fidaxomicina, telitromicina, carbomicina, josamicina, kitasamicina, oleandomicina, solitromicina, espiramicina, roleandomicina y similares.

La realización 24 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un antibiótico aminoglucósido que incluye al menos un grupo -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F. Como se usa en este documento, "antibiótico aminoglucósido" se refiere a un antibiótico oligosacárido (típicamente un trisacárido o tetrasacárido) que comprende al menos un componente de amino azúcar (por ejemplo, estreptamina o 2-desoxiestreptamina) en la cadena de oligosacáridos del mismo. Los antibióticos aminoglucósidos se pueden sustituir en cualquier porción de los mismos por uno o más sustituyentes como se describe en este documento con respecto a la realización 11, anterior, y el grupo -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F puede estar presente en cualquier porción del núcleo de aminoglucósido o puede estar unido covalentemente a otro sustituyente en el núcleo de aminoglucósido. Los ejemplos no limitantes de tales antibióticos aminoglucósidos incluyen, por ejemplo, estreptomina, neomicina B, gentamicina, kanamicina y similares.

La Realización 25 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en la que el compuesto es un compuesto de unión a transtiretina (TTR) representado por la Fórmula (VI) o Fórmula (VIa):



en el que cada R es alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) o halógeno (por ejemplo, Cl, Br), L' es como se muestra (es decir, transvinilo, diazo o 1O,3N,4N-oxadiazol-2,5-diilo y el grupo -OSO<sub>2</sub>F en cada fórmula se pueden unir a la posición 3, 4 o 5 en el anillo "A" del compuesto. Algunos de los compuestos de fórmula (VI) y (VIa) pueden unirse irreversiblemente al sitio de unión de TTR, estabilizando la estructura terciaria de la proteína TTR.

La realización 26 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un análogo de un material biológicamente activo seleccionado entre un agente antimicrobiano, un inhibidor de enzima, un agente medicinal que tiene actividad para tratar una enfermedad no microbiana, un agente medicinal que se dirige a un patógeno, un antibiótico, un agente antiprotozoario y un agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped; cuyo análogo incluye al menos un grupo -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F.

La realización 27 es un compuesto de la realización 26, en el que el antibiótico se selecciona de vancomicina, rifamicina, rifampicina, teicoplanina, sulfacetamida, amoxicilina, novobiocina, un compuesto de tetraciclina, tetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, minociclina, clorotetraciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, demeclociclina, sulfanilamida, sulfametoxazol, norfloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin, trimetoprim, pirimetamina, cefadroxilo, un compuesto antituberculoso, isoniazida, rifampicina; estreptomina, ciprofloxacina, moxifloxacina y ácido aminosalicílico.

La realización 28 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente antiprotozoario es un agente antipalúdico seleccionado entre quinina, quinocrina, atovacuona, mefloquina, sulfadoxina, hidrocloroquina yodoquinol y paramomicina.

La realización 29 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) seleccionado entre naproxeno, ibuprofeno, aspirina, tolmetina, flurbiprofeno, sulindac, piroxicam, nabumeton, ácido flufenámico, ácido tolfenámico y diclofenaco.

La realización 30 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un agente antineoplásico seleccionado entre bleomicina, citarabina, dacarbazina, una antraciclina, daunorrubicina, doxorubicina, epirubicina, etopósido, flutamida, gemcitabina, idarrubicina,

leuprolida, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, pemetrexed, pentostatina, procarbazona, suramina, tenipósido, tioguanina, tiotepa y mostaza uracilo (uramastina).

5 La realización 31 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un opiáceo seleccionado entre buprenorfina, hidromorfona, oximorfona, dihidromorfona y metildihidromorfina.

La realización 32 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un analgésico seleccionado entre pregabalina, tetrahidrocannabinol, fentanilo, flupirtina, oxicodona, acetaminofén y salicilamida.

10 La realización 33 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un antidepresivo seleccionado entre fluoxetina, sertralina, duloxetina, amoxapina, maprotilina, mianserina, nomifensina, trazodina, viloxazina, aripirazol, bupropión, desvenlafaxina, duloxetina y paroxetina.

15 La realización 34 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un inhibidor de COX 2 seleccionado entre celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, firocoxib y nimesulida.

La realización 35 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un inhibidor de COX-LOX seleccionado entre licofelona y clonidina.

20 La realización 36 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un antagonista del receptor opioide seleccionado entre naltrexona, naloxona y naltrindol.

La realización 37 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende una medicación para la enfermedad de Alzheimer seleccionada entre galato de epigallocatequina (EGCG), memantina y galantamina.

25 La realización 38 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende una estatina seleccionada entre atorvastatina y rosuvastatina.

La realización 39 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende una medicación para la disfunción eréctil seleccionada entre sildenafil, tadalafilo, vardenafilo y apomorfin.

30 La realización 40 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende una medicación contra el asma seleccionada entre salbutamol, salmeterol, terbutalina, formoterol y metaproterenol.

La realización 41 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un inhibidor de colinesterasa seleccionado entre edrofonio y tacrina.

35 La realización 42 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un fármaco simpaticomimético seleccionado entre fenilefrina, anfetamina, metoxamina, prenalterol, terbutalina y ritodrina.

La realización 43 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un agente anticonvulsivo seleccionado entre lamotrigina y vigabatrina.

40 La realización 44 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un bloqueador neuromuscular seleccionado entre tubocurarina y cisatracurio.

La realización 45 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un inhibidor de la absorción de esteroides intestinales seleccionado entre ezetimiba y (3R,4S)-1,4-bis(4-metoxifenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidionona.

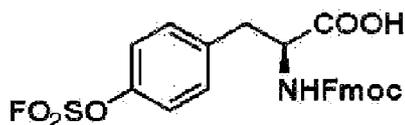
45 La realización 46 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un fármaco endocrino seleccionado entre tiroxina y somatostatina.

La realización 47 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un agente, agonista o antagonista estrogénico seleccionado entre raloxifeno, estradiol, etinilestradiol y dietilestilbestrol.

50 La realización 48 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un agente antivírico seleccionado entre aciclovir, valaciclovir, penciclovir, cidofovir, zalcitibina, adefovir y entacavir.

## ES 2 956 953 T3

- La realización 49 es un compuesto de la realización 26, en el que el agente terapéutico que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped comprende un agonista del receptor de serotonina seleccionado entre dolasetrón y serotonina.
- 5 La realización 50 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto es un análogo de tirosina, 2,6-dimetiltirosina o un péptido que comprende uno o más residuos seleccionados entre tirosina y 2,6-dimetiltirosina, en el que el OH fenólico de la tirosina o 2,6-dimetiltirosina está sustituido por -OSO<sub>2</sub>F.
- La realización 51 es un compuesto de la realización 50, en el que el compuesto es O-fluorosulfoniltirosina u O-fluorosulfonyl-2,6-dimetiltirosina.
- La realización 52 es un compuesto de la realización 50, en el que el péptido se selecciona de leuprolida y glatiramer, y se modifica para incluir un grupo -OSO<sub>2</sub>F en lugar del OH fenólico de un residuo de tirosina del mismo.
- 10 La realización 53 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 11, en el que el compuesto comprende un análogo de aminoácido que comprende una cadena lateral nucleofílica o un péptido que comprende uno o más residuos de aminoácido que comprenden una cadena lateral nucleofílica, que incluye un SO<sub>2</sub>F o - Grupo CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>F en lugar de un hidrógeno en un sustituyente hidroxilo o amino de la cadena lateral nucleofílica.
- 15 La realización 54 es un compuesto de la realización 53, en el que el aminoácido se selecciona entre lisina, serina, tirosina, histidina y arginina.
- La realización 55 es un compuesto de la realización 53, en el que el compuesto es un péptido que comprende el residuo de aminoácido seleccionado del grupo que consiste en lisina, serina, tirosina, histidina y arginina, que incluye un grupo SO<sub>2</sub>F o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>F en lugar de un hidrógeno en un sustituyente hidroxilo o amino de la cadena lateral nucleofílica.
- 20 La Realización 56 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 55, en la que el compuesto de Fórmula (1) tiene actividad biológica hacia sustancialmente la misma diana que el grupo central Y biológicamente activo.
- La realización 57 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 56, en el que el flúor (F) de uno o más de los grupos -Z-X<sup>1</sup>-(S)(O)(X<sup>2</sup>)F del mismo está enriquecido en <sup>18</sup>F.
- 25 La realización 58 es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 57 y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- La realización 59 es un método para preparar un compuesto de la realización 1, en el que al menos una Z del mismo es O; comprendiendo el método hacer reaccionar un precursor que lleva un sustituyente OH aromático y/o heteroaromático con SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> en presencia de una base para reemplazar el hidrógeno del OH aromático y/o heteroaromático por SO<sub>2</sub>F.
- 30 La realización 60 es un método para preparar un compuesto de la realización 1, en el que al menos una Z del mismo es NR; comprendiendo el método hacer reaccionar un precursor que lleva un sustituyente NHR con SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> en presencia de una base para reemplazar el hidrógeno del NHR con SO<sub>2</sub>F.
- 35 La realización 61 es un método para preparar un compuesto de la realización 1, en el que al menos una Z del mismo es N o NR; comprendiendo el método hacer reaccionar un precursor que lleva un sustituyente NH<sub>2</sub> o NHR con CH<sub>2</sub>=CH-SO<sub>2</sub>F mediante una adición de Michael para reemplazar los hidrógenos del NH<sub>2</sub> o el hidrógeno del NHR con -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>F.
- La realización 62 es un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 57 para tratar una enfermedad o afección.
- 40 La realización 63 es el uso de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 57, para tratar una enfermedad o afección.
- La realización 64 es el uso de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 57, para la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección.
- La realización 65 es el uso de una biblioteca que comprende una pluralidad de compuestos de una cualquiera de las realizaciones 1 a 57 en un ensayo de selección contra una proteína receptora biológicamente activa.
- 45 La Realización 66 es un método para preparar un compuesto de la Realización 57, que comprende tratar un compuesto de cualquiera de las realizaciones 1 a 56 con ion bifluoruro enriquecido en <sup>18</sup>F para reemplazar al menos una porción de <sup>19</sup>F en el compuesto con <sup>18</sup>F.
- La realización 67 es O-fluorosulfonyl-L-tirosina protegida con un amino de fórmula:



en la que "Fmoc" representa un grupo protector 9-fluorenilmetiloxycarbonilo.

La realización 68 es el uso de un compuesto de la realización 67 para la preparación de un péptido o proteína que comprende un residuo de O-fluorosulfonyl-L-tirosina.

5 La realización 69 es un péptido o proteína que comprende un residuo de O-fluorosulfonyl-L-tirosina.

La realización 70 es un polipéptido de la realización 69, en el que el polipéptido se selecciona de un análogo de oxitocina, indolicina, timopentina y arginina vasopresina, en el que el residuo de tirosina del mismo se reemplaza por un residuo de O-fluorosulfonyl-L-tirosina.

10 La realización 71 es el uso de un compuesto de la realización 57 como agente de formación de imágenes para tomografía por emisión de positrones.

La realización 72 es el uso de un compuesto de una cualquiera de las realizaciones 1 a 57 o un péptido o proteína de la realización 69 para la unión covalente del compuesto a un sitio activo en una molécula receptora.

15 La realización 73 es un método para preparar un polipéptido sulfatado que comprende poner en contacto el péptido de la realización 69 con carbonato de cesio y una solución de amoníaco en metanol para hidrolizar selectivamente el grupo fluoro de un residuo de fluorosulfonyl-L-tirosina del mismo y formar un residuo de tirosina sulfatada a partir del mismo.

Breve descripción de los dibujos

20 La figura 1 muestra reacciones que ilustran las propiedades de los fluoruros de sulfonilo frente a otros haluros de sulfonilo. (A) resistencia del  $\text{ArSO}_2\text{F}$  tanto a la oxidación como a la reducción; (B) mayor estabilidad del fluoruro de sulfonilo frente a la termólisis; (C, D) cloración frente a sulfonilación deseada en reacciones con ésteres enolatos y en condiciones de Friedel-Crafts; (E, F) mayor reactividad del cloruro de acilo y bromuro bencílico en comparación con el fluoruro de sulfonilo en condiciones no activantes; (G) el poder del agua para activar la reactividad del fluoruro de sulfonilo.

La figura 2 ilustra el papel esencial de la estabilización de fluoruro y el ataque de bifluoruro en la química de SuFEx.

25 La figura 3 ilustra métodos comunes para la síntesis de cloruros y fluoruros de arilo (arriba) y alquilo (abajo) sulfonilo. Los enlaces C-S de estos derivados pueden formarse por ataque nucleofílico de S (IV) sobre electrofílicos orgánicos o ataque de nucleófilos orgánicos sobre centros S (VI) electrofílicos.

30 La figura 4 ilustra la reactividad especial del ion bifluoruro en una interfaz agua-orgánica. Las moléculas de  $[\text{FHF}]^-$  en la superficie pierden las interacciones clave de enlace H con el agua que estabilizan esta especie en general. Como resultado, el bifluoruro en la superficie o interfaz es mucho más nucleófilo. Se muestran las interacciones con  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  que conducen a la sustitución M = el contraión del bifluoruro, normalmente  $\text{K}^+$ . También se muestra el ión  $[\text{H}_2\text{F}_3]^-$ , que está presente en cantidades significativas junto con el bifluoruro.

La figura 5 proporciona ejemplos de fluoruros de sulfonilo elaborados con bifluoruro de potasio.

35 La figura 6 ilustra fluoruros de alquilo (arriba) y arilo (abajo) sulfonilo hechos a partir de ácidos sulfónicos. (a)  $\text{NaN}_3$ , acetona,  $\text{H}_2\text{O}$ , reflujo, 8 horas; (b)  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , DMF (cat.), temperatura ambiente (T. Am.), 18 horas; (c) KFHF (sat.),  $\text{CH}_3\text{CN}$ , RT, 6 horas. (d)  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (1 equiv.),  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $95^\circ\text{C}$ , 16 h.

La figura 7 muestra fluoruros de sulfonimidoilo y sulfamoilo preparados a partir de los correspondientes cloruros. Se requiere el tratamiento ácido en la reacción C para hidrolizar el acetiluro de plata formado en estas condiciones.

40 La figura 8 ilustra pequeñas moléculas conectoras que permiten la instalación de fluoruros de sulfonilo en otras estructuras funcionales.

La figura 9 ilustra la síntesis (arriba) y el uso (abajo) de ESF en la decoración de nucleófilos de nitrógeno, oxígeno y carbono. Condiciones de reacción: (A) ESF, 95:5  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ , 5 minutos a horas; (B) ESF, disolvente (normalmente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o THF), de 5 min a horas; (C) ESF,  $\text{PR}_3$  (10 % en moles),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 24 horas; (D) ESF, AcOH, reflujo, 2 horas; (E) ESF,  $\text{Bu}_4\text{NF}$  (10 % en moles), THF; (F) ESF, quinina (10 % en moles),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

45 La figura 10 ilustra modos duales de reactividad de fluorosulfatos.

- La figura 11 muestra fluorosulfatos de arilo preparados mediante un procedimiento conveniente con  $\text{SO}_2\text{F}_2$  gaseoso, en presencia de las siguientes bases: (A)  $\text{Et}_3\text{N}$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (B)  $\text{Et}_3\text{N}$  o  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  en mezcla bifásica ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{agua}$ ), (C)  $\text{NaH}$  en THF, (D) DBU en MeCN.
- 5 La figura 12 ilustra conversiones mediadas por DBU de aril silil éteres en fluorosulfatos y diarilsulfatos. Las líneas punteadas en la reacción B están destinadas a mostrar conectividad, no mecanismo.
- La figura 13 ilustra fluorosulfatos de arilo en reacciones de acoplamiento catalizadas por Pd.
- La figura 14 ilustra preparaciones de enol fluorosulfatos.
- La figura 15 ilustra, en los Paneles B-D, preparaciones de fluoruros de sulfamoilo N-monosustituídos; El panel A proporciona una comparación con la reacción directa de aminas primarias con  $\text{SO}_2\text{F}_2$ , que no da como resultado la formación de fluoruro de sulfamoilo N-monosustituído.
- 10 La figura 16 ilustra la formación de fluoruros de sulfamoilo A-disustituídos, con ejemplos seleccionados. Los rendimientos son de material analíticamente puro aislado después de la extracción. (a) DMAP (30 % en moles), MgO (5 equiv.), 4/1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ , T. Amb. 18 horas.
- La figura 17 proporciona un ejemplo (superior) de sustitución de fluoruro de sulfamoilo por amina secundaria; (Abajo) ejemplos de transformaciones realizadas en presencia del resto de fluoruro de sulfamoilo.
- 15 La figura 18 ilustra gráficamente la pérdida de fluoruros de sulfonimidoilo en función del pH y del sustituyente de nitrógeno.
- La figura 19 proporciona ejemplos de fluoruros de sulfonilo elaborados a partir de los correspondientes cloruros utilizando bifluoruro de potasio.
- 20 La figura 20 ilustra estructuras de compuestos antibióticos y derivados fluorosulfonados de los mismos que se evaluaron para determinar su actividad contra E. coli y B. subtilis.
- La figura 21 ilustra gráficamente reacciones de fluorosulfatos y fluoruros de sulfonilo con cadenas laterales de aminoácidos nucleofílicos en sitios activos del receptor.
- La figura 22 ilustra esquemáticamente una realización de ensayo de cribado.
- 25 La figura 23 ilustra esquemáticamente reacciones de fluorosulfatos con múltiples cadenas laterales de aminoácidos nucleofílicos en un sitio activo del receptor.
- La figura 24 ilustra esquemáticamente reacciones de fluorosulfatos con múltiples cadenas laterales de aminoácidos tiol en un sitio activo del receptor.
- La figura 25 ilustra el flujo de trabajo de la identificación de SILAC de dianas proteicas marcadas utilizando sondas de aril-SF y aril-OSF. La alta proporción de pesado/ligero para FABP5 y CRABP2 indica que están marcados covalentemente por sondas SF y OSF.
- 30 La figura 26 muestra que se incubaron FABP5 y CRABP2 recombinantes con SF-3 y OSF-4 y se identificó el sitio de modificación mediante espectrometría de masas en tándem. Se modifican los residuos de tirosina en los módulos Arg-Tyr-Arg. Las mutaciones de los residuos de tirosina y arginina previenen o perjudican significativamente el evento de modificación.
- 35 La figura 27 ilustra experimentos de competición que utilizan sondas SF y OSF que sugieren marcaje quimioselectivo. El inhibidor covalente SF-3-Cl (A) y OSF-4-E (B) podrían competir con el marcaje de FABP5/CRABP2 en células HeLa vivas mediante la sonda SF-3 (A) o OSF-4 (B), respectivamente. Los inhibidores no covalentes del ácido transretinoico (RA), el inhibidor de aP2 BMS 309403 (BMS) o el inhibidor de SOAT2 Avamisibe podrían competir con el marcaje selectivo de FABP5/CRABP2 en células HeLa vivas mediante sondas de aril-SF y aril-OSF (C).
- 40 La figura 28 ilustra ejemplos adicionales de moléculas biológicamente activas que pueden reaccionar con ESF.
- La figura 29 ilustra ejemplos adicionales de moléculas biológicamente activas que pueden reaccionar con ESF.
- La figura 30 ilustra ejemplos adicionales de moléculas biológicamente activas que pueden reaccionar con ESF.
- La figura 31 ilustra ejemplos adicionales de moléculas biológicamente activas que pueden reaccionar con ESF.
- 45 La figura 32 ilustra ejemplos adicionales de moléculas biológicamente activas que pueden reaccionar con ESF.
- La figura 33 ilustra ejemplos adicionales de moléculas biológicamente activas que pueden reaccionar con ESF.
- La figura 34 ilustra ejemplos adicionales de moléculas biológicamente activas que pueden reaccionar con ESF.

La figura 35 ilustra ejemplos adicionales de moléculas biológicamente activas que pueden reaccionar con ESF.

La figura 36 ilustra ejemplos adicionales de moléculas biológicamente activas que pueden reaccionar con SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>.

La figura 37 ilustra ejemplos adicionales de moléculas biológicamente activas que pueden reaccionar con SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>.

#### Descripción detallada

- 5 El término "alquilo" como se usa en este documento denota restos de hidrocarburos saturados. Preferiblemente, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena principal (por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono) y, por ejemplo, hasta 30 átomos de carbono en total. Estos restos pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, hexilo, octilo y similares.
- 10 El término "alquenilo" como se usa en este documento denota un grupo hidrocarburo univalente que contiene un doble enlace. Preferiblemente, los grupos alquenilo comprenden de 2 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 12 átomos de carbono) en la cadena principal y hasta 30 átomos de carbono en total. Los grupos alquenilo pueden ser de cadena lineal o ramificada, o cíclicos, e incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, hexenilo, octenilo, oleilo y similares.
- 15 El término "alquinilo", como se usa en este documento, indica un grupo hidrocarburo univalente que contiene un triple enlace. Preferiblemente, los grupos alquinilo comprenden de 2 a 20 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 12 átomos de carbono) en la cadena principal y hasta 30 átomos de carbono en total. Los grupos alquinilo pueden ser de cadena lineal o ramificada e incluyen etinilo, propinilo, butinilo, isobutinilo, hexinilo, octinilo y similares.
- 20 El término "aromático", como se usa en este documento, indica compuestos químicos o grupos que contienen sistemas de anillos planos conjugados con nubes de electrones pi deslocalizados en lugar de enlaces sencillos y dobles alternos discretos. El término "aromático" abarca los grupos "arilo" y "heteroarilo" definidos a continuación.
- Los términos "arilo" o "Ar" como se usan aquí solos o como parte de otro grupo denotan grupos aromáticos omocíclicos opcionalmente sustituidos, preferiblemente grupos monocíclicos o bicíclicos que contienen de 6 a 12 carbonos en la porción del anillo, tales como fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenilo sustituido, bifenilo sustituido o naftilo sustituido.
- 25 El término "heteroarilo" como se usa aquí solo o como parte de otro grupo denota grupos aromáticos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo, y preferiblemente 5 o 6 átomos en cada anillo. El grupo heteroarilo tiene preferiblemente 1 o 2 átomos de oxígeno y/o 1 a 4 átomos de nitrógeno en el anillo, y está unido al resto de la molécula a través de un carbono. Los heteroarilos ejemplares incluyen furilo, benzofurilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizino, benzimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo, carbozillilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, imidazopiridilo y similares. Los sustituyentes ejemplares incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrocarbilo, hidrocarbilo sustituido, hidroxilo, hidroxilo protegido, acilo, aciloxi, alcoxi, alquenoxi, alquinoxilo, ariloxi, halógeno, amido, amino, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres.
- 30 Los términos "hidrocarburo" e "hidrocarbilo" como se usan en este documento describen compuestos orgánicos o grupos que consisten exclusivamente en los elementos carbono e hidrógeno. Estos restos incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carbocíclicos y cualquier combinación de dos o más de los mismos. Estos restos también incluyen restos alquilo, alquenilo, alquinilo y arilo sustituidos con otros grupos hidrocarbonados alifáticos o cíclicos, tales como alcarilo, alquenarilo y alquinarilo. A menos que se indique lo contrario, estos restos comprenden preferiblemente de 1 a 30 átomos de carbono en total.
- 35 Como se usa en el presente documento, el término "orgánico" y variaciones gramaticales del mismo, en referencia a un grupo o resto, se refiere a un material que comprende carbono, típicamente en combinación con al menos algo de hidrógeno, y que opcionalmente incluye uno o más de otros elementos, tales como oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, un halógeno u otro elemento metaloide o no metálico de los grupos II-A (por ejemplo, B), IV-A (por ejemplo, Si), V-A (por ejemplo, As), VI-A (por ejemplo, Se) de la tabla periódica. El término "orgánico" también se refiere a materiales descritos tradicionalmente como materiales organometálicos (por ejemplo, que comprenden uno o más grupos principales o átomos de metales de transición unidos covalentemente a un átomo de carbono), así como materiales que incluyen elementos metálicos en un complejo o como una sal con un resto orgánico. Ejemplos no limitantes de restos o grupos orgánicos incluyen hidrocarburos, heterociclos (incluidos materiales que comprenden al menos un anillo saturado, insaturado y/o aromático que comprende al menos un átomo de carbono y uno o más de otros elementos), carbohidratos (incluidos azúcares y polisacáridos), aminoácidos, polipéptidos (incluidas proteínas y otros materiales que comprenden al menos dos grupos de aminoácidos unidos mediante un enlace peptídico), análogos de péptidos (incluidos materiales que comprenden dos o más aminoácidos unidos por un enlace que no sea un enlace peptídico, por ejemplo, enlaces éster) y una combinación de dos o más de los mismos.
- 40 Los restos "sustituidos" descritos en el presente documento (por ejemplo, restos hidrocarbilo, heteroarilo, arilo y heterocíclico sustituidos) son grupos que están sustituidos con un grupo que comprende al menos un átomo distinto de carbono, incluidos restos en los que está sustituido un átomo de cadena de carbono con un heteroátomo como nitrógeno, oxígeno, silicio, fósforo, boro, azufre o un átomo de halógeno. En algunas realizaciones, estos sustituyentes
- 45
- 50
- 55

incluyen, por ejemplo, uno o más de halógeno (F, Cl, Br, I), heterociclo, alcoxi, alquenoxi, alquinoxil, ariloxil, hidroxil, hidroxil protegido, acilo, aciloxil, nitro, amino, amido, nitro, ciano, cetales, acetales, ésteres y éteres. En algunas realizaciones, tales grupos sustituyentes pueden ser, por ejemplo,  $-OR^4$ ,  $-N(R^4)_2$ ,  $-N^+(R^4)_3$ ,  $-SR^4$ ,  $-OC(=O)R^4$ ,  $-N(R^4)C(=O)R^4$ ,  $-SC(=O)R^4$ ,  $-OC(=O)OR^5$ ,  $-N(R^4)C(=O)OR^5$ ,  $-SC(=O)OR^5$ ,  $-OC(=O)N(R^4)_2$ ,  $-N(R^4)C(=O)N(R^4)_2$ ,  $-SC(=O)N(R^4)_2$ ,  $-OC(=O)SR^5$ ,  $-N(R^4)C(=O)SR^5$ ,  $-SC(=O)SR^5$ ,  $-C(=O)R^4$ ,  $-C(=O)OR^4$ ,  $-C(=O)N(R^4)_2$ ,  $-C(=O)SR^4$ ,  $-OC(=NR^4)R^4$ ,  $-N(R^4)C(=NR^4)R^4$ ,  $-SO_2R^4$ ,  $-SO_2OR^4$ ,  $-SO_2(NR^4)_2$ ,  $-N(R^4)SO_2OR^5$ ,  $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$ ,  $-OSO_2OR^5$ ,  $-OSO_2N(R^4)_2$ ,  $-P(=O)(OR^4)_2$ ,  $-OP(=O)(OR^4)_2$ ,  $-OP(=O)R^5(OR^4)$ , fluoro, cloro, bromo, yodo,  $-NO_2$ ,  $-N_3$ ,  $-N=N-Ar^1$ ,  $-CN$ , un resto heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; en el que cada  $R^4$  es independientemente H, hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; cada  $R^5$  es independientemente hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; y cada  $Ar^1$  es independientemente arilo o heteroarilo, que puede estar sustituido como se describió anteriormente, o puede estar sin sustituir.

El uso de los términos “un” y “uno, una” y “el, la” y referencias similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) debe interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en este documento o que el contexto lo contradiga claramente. Los términos “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” y “que contiene” deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significa “que incluye, pero no se limita a”) a menos que se indique lo contrario. La mención de rangos de valores en el presente documento está simplemente destinada a servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentre dentro del rango, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora en la especificación como si se citara individualmente en el presente documento. Todos los valores numéricos obtenidos por medición (por ejemplo, peso, concentración, dimensiones físicas, tasas de remoción, caudales y similares) no deben interpretarse como números absolutamente precisos y deben considerarse que abarcan valores dentro de los límites conocidos de las técnicas de medición comúnmente utilizadas en la técnica, independientemente de si el término “aproximado” se indica explícitamente o no. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente de otro modo. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o lenguaje ejemplar (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en este documento, está destinado simplemente a iluminar mejor ciertos aspectos de la invención y no representa una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ningún lenguaje en la especificación debe interpretarse en el sentido de que indica algún elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la invención.

“Farmacéutica o farmacológicamente aceptable” incluye entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra reacción adversa cuando se administran a un animal o un ser humano, según sea apropiado. Para la administración en humanos, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad y seguridad y pureza generales, según lo exigen los estándares de la Oficina de Productos Biológicos de la FDA.

El término “vehículo farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” como se usa en este documento se refiere a todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas suplementarias, adicionales o mejoradas.

El término “composición farmacéutica” como se usa en este documento se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se divulga en este documento formulado junto con uno o más portadores, vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

“Individuo”, “paciente” o “sujeto” se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, incluidos mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, vacas, ovejas, caballos o primates y lo más preferiblemente humanos. Los compuestos divulgados se pueden administrar a un mamífero, como un ser humano, pero también se pueden administrar a otros mamíferos, como un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares).

“Modulación” incluye antagonismo (por ejemplo, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

En la presente memoria descriptiva, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad del compuesto objeto que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal (por ejemplo, mamífero o humano) que está siendo buscado por el investigador, veterinario, médico u otro clínico. Los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Alternativamente, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto es la cantidad necesaria para lograr un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado.

El término “sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)” como se usa en este documento se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en los compuestos usados en las composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos orgánicos e inorgánicos. Los ácidos que se pueden usar para preparar sales de adición

de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos son aquellos que forman sales de adición de ácido no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, que incluyen, pero no se limitan a, sales de malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, 5 isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales básicas con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de tales sales incluyen sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, particularmente sales de calcio, magnesio, sodio, litio, zinc, potasio y hierro. Los 10 compuestos incluidos en las presentes composiciones que incluyen un resto básico o ácido también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Los compuestos de la divulgación pueden contener grupos tanto ácidos como básicos; por ejemplo, un grupo amino y un ácido carboxílico. En tal caso, el compuesto puede existir como una sal de adición de ácido, un ion híbrido o una sal básica.

Los compuestos divulgados en este documento contienen uno o más centros quirales y, por lo tanto, existen como estereoisómeros. El término "estereoisómeros" cuando se usa en este documento consiste en todos los enantiómeros o diastereómeros. Estos compuestos pueden designarse con los símbolos "(+)", "(-)" "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico, pero el experto en la técnica reconocerá que una estructura puede denotar un centro quiral implícitamente. La presente invención abarca diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Las mezclas de enantiómeros o diastereómeros pueden denominarse "(±)" en la nomenclatura, pero el experto en la materia reconocerá que una estructura puede 15 indicar implícitamente un centro quiral.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden contener uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, existen como isómeros geométricos que resultan de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono. El símbolo  indica un enlace que puede ser un enlace sencillo, doble o triple como se describe 25 en el presente documento. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se designan como en la configuración "Z" o "E" en la que los términos "Z" y "E" se utilizan de acuerdo con los estándares de la IUPAC. A menos que se especifique lo contrario, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan los isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono alternativamente pueden denominarse "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en lados opuestos del doble enlace. 30

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden contener un anillo carbocíclico o heterocíclico y, por lo tanto, existen como isómeros geométricos que resultan de la disposición de los sustituyentes alrededor del anillo. Los sustituyentes alrededor de un anillo carbocíclico o heterocíclico pueden denominarse "cis" o "trans", donde el término "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del plano del anillo y el término "trans" representa sustituyentes en 35 lados opuestos del plano del anillo. Las mezclas de compuestos en los que los sustituyentes están dispuestos tanto en el mismo lado como en lados opuestos del plano del anillo se denominan "cis/trans".

Los enantiómeros y diastereómeros individuales de los compuestos contemplados pueden prepararse sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas seguidas de métodos de resolución bien conocidos por los expertos 40 en la técnica. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) formación de sal empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas líquidas quirales o (4) resolución cinética utilizando reactivos químicos o enzimáticos estereoselectivos. Las mezclas racémicas también 45 pueden resolverse en sus componentes enantiómeros mediante métodos bien conocidos, tales como cromatografía líquida en fase quiral o cristalizando el compuesto en un disolvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en la que un solo reactivo forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno preexistente, son bien conocidas en la técnica. Las síntesis estereoselectivas abarcan tanto transformaciones enantioselectivas y diastereoselectivas, y pueden implicar el uso de auxiliares quirales. Para ejemplos, consulte Carreira y Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009. 50

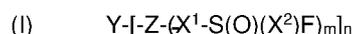
Los compuestos divulgados en el presente documento pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Se pretende que la invención abarque tanto formas solvatadas como no solvatadas. En una realización, el compuesto es amorfo. En una realización, 55 el compuesto es un solo polimorfo. En otra realización, el compuesto es una mezcla de polimorfos. En otra realización, el compuesto está en forma cristalina.

La invención también abarca compuestos marcados isotópicamente como se divulgan en este documento que son idénticos a los enumerados en este documento, excepto que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que se encuentra 60 normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención

incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ , y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener uno o más átomos de H reemplazados por deuterio.

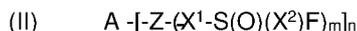
5 Ciertos compuestos divulgados marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en ensayos de distribución de tejido de compuesto y/o sustrato. Los isótopos tritados (es decir,  $^3\text{H}$ ) y carbono 14 (es decir,  $^{14}\text{C}$ ) son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados como el deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, una vida media in vivo aumentada o requisitos de dosificación reducidos) y, por lo tanto, puede ser preferible en algunas circunstancias. Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los ejemplos de la presente mediante la sustitución de un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

15 Los compuestos y composiciones farmacéuticas (por ejemplo, agentes terapéuticos o medicamentos, y composiciones que comprenden los compuestos o agentes terapéuticos o medicamentos) se describen en este documento, que comprenden un compuesto representado por la Fórmula (I):



En la que: Y es un grupo central orgánico biológicamente activo que comprende uno o más restos sustituidos o no sustituidos seleccionados de un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo hidrocarbilo no aromático y un grupo heterocíclico no aromático, al que cada Z está unido covalentemente independientemente; n es 1, 2, 3, 4 o 5; cada Z es independientemente O, NR o N; cuando Z es O, m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente y Z está unido covalentemente a un resto arilo o heteroarilo de Y; cuando Z es NR, m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y Z está unido covalentemente a un resto hidrocarbilo no aromático, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo de Y; cuando Z es N, (a) m es 2, X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y Z está unido covalentemente a un resto hidrocarbilo no aromático, heterocíclico no aromático, arilo o heteroarilo de Y; o (b) m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y Z es un nitrógeno en una porción de anillo heterocíclico aromático o no aromático del grupo central Y; cada X<sup>2</sup> es independientemente O u NR; y cada R comprende independientemente H o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo hidrocarbilo no aromático y un grupo heterocíclico no aromático.

En algunas realizaciones, se describe un compuesto terapéutico o medicamento representado por la Fórmula (II):

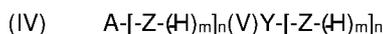


30 en la que A es un resto orgánico que comprende al menos un sustituyente, R<sup>1</sup>; n es 1, 2, 3, 4 o 5; cada Z es independientemente O, NR o N; cada Z está unido covalentemente a un resto R<sup>1</sup> de A; cada R comprende independientemente un grupo hidrocarbilo; cuando Z es O, m es 1 y X<sup>1</sup> es un enlace covalente. Cada X<sup>2</sup> puede ser independientemente O u NR<sup>5</sup> (preferiblemente, X<sup>2</sup> es O). Cuando Z es NR, m es 1 y cada X<sup>1</sup> es independientemente un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. Cuando Z es N, m es 2 y X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>. Cada R<sup>1</sup> es independientemente un grupo arilo, un grupo heteroarilo y un grupo arilo sustituido que tiene la fórmula:



Cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> es independientemente un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un resto hidrocarbilo, -OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub>, -SR<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)R<sup>4</sup>, -SC(=O)R<sup>4</sup>, -OC(=O)OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)OR<sup>5</sup>, -SC(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)SR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)SR<sup>5</sup>, -SC(=O)SR<sup>5</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>4</sup>, -OC(=NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>(NR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)R<sup>5</sup>(OR<sup>4</sup>), flúor, cloro, bromo, yodo, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -N=N-Ar<sup>1</sup>, -CN, un resto heteroarilo y un resto heterocíclico no aromático. Alternativamente, un R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> juntos forman un anillo seleccionado de un anillo carbocíclico no aromático de 5 miembros fusionado, un anillo heterocíclico de 5 miembros fusionado, un anillo carbocíclico no aromático de 6 miembros fusionado y un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático de 6 miembros fusionado. Cada R<sup>4</sup> es independientemente H, hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático. Cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático. Cada Ar<sup>1</sup> es independientemente arilo o heteroarilo. Cada Ar<sup>1</sup>, hidrocarbilo, heteroarilo, resto heterocíclico no aromático, anillo carbocíclico no aromático de 5 miembros fusionado, anillo heterocíclico de 5 miembros fusionado, anillo carbocíclico no aromático de 6 miembros fusionado y anillo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático de 6 miembros fusionado es independientemente no sustituido o está sustituido con un grupo que comprende al menos un átomo distinto de carbono. Los parámetros x e y son 0, 1 o 2; y la suma de x e y es al menos 1 cuando R<sup>1</sup> es el arilo sustituido.

Ciertos compuestos de Fórmula (II) o Fórmula (I) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) o (V), respectivamente, con  $\text{SO}_2\text{F}_2$  en presencia de una base:



5 en la que A, Y, m y n son como se definen para los compuestos de fórmulas (II) y (I), y Z es O u NR. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, como NaOH, KOH y similares), un alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, terc-butóxido de potasio, metóxido de sodio y similares), una base de nitrógeno (preferiblemente una amina terciaria, como trietilamina o diisopropiletilamina; una amidina como DBU; una guanidina como tetrametilguanidina) y similares.

10 En otra realización, un método para preparar un compuesto de Fórmula (II) o Fórmula (I) en el que cada m es 2, cada Z es N y cada  $X^1$  es  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ , comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula (IV) o (V), respectivamente, con  $\text{CH}_2 = \text{CH}-\text{SO}_2\text{F}$  ("ESF"), que se condensa fácilmente con compuestos amino que comprenden al menos un enlace N-H.

15 La incorporación de un grupo fluorosulfonilo (por ejemplo, como  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$ ) o fluorosulfoniloxi (es decir,  $-\text{OSO}_2\text{F}$ ) en un compuesto terapéuticamente activo (un medicamento) en muchos casos aumenta sorprendentemente la estabilidad metabólica de tales compuestos y contribuye a la biodisponibilidad. En algunos casos, un fármaco no covalente se puede convertir en un fármaco covalente mediante la incorporación de  $-\text{SO}_2\text{F}$  o  $-\text{OSO}_2\text{F}$ . En otros casos, la solubilidad de los compuestos de Fórmula (II) se mejora en relación con los agentes terapéuticos originales que comprenden el núcleo, por ejemplo, cuando un  $-\text{OSO}_2\text{F}$  reemplaza a un grupo  $\text{CF}_3$  u  $\text{OCF}_3$ .

20 Los compuestos terapéuticamente activos pueden ser aquellos que se dirigen a un patógeno, así como compuestos que se dirigen a un sitio de acción en un sujeto huésped (por ejemplo, un paciente).

25 Los compuestos terapéuticamente activos ilustrativos que se dirigen a un patógeno y son adecuados para la incorporación de un grupo  $-\text{SO}_2\text{F}$  o  $-\text{OSO}_2\text{F}$  incluyen, por ejemplo, Antibióticos como vancomicina, rifamicina, rifampicina, teicoplanina, sulfacetamida, amoxicilina, novobiocina, tetraciclinas (por ejemplo, tetraciclina, oxitetraciclina, metaciclina, minociclina, clorotetraciclina, doxiciclina, rolitetraciclina, demeclociclina, y similares), sulfanilamida, sulfametoxazol, norfloxacin, gatifloxacina, gemifloxacina, trimetoprim, pirimetamina, cefadroxil, y antibióticos antituberculosos, (por ejemplo, isoniazid, rifampicin; estreptomycin, ciprofloxacina, moxifloxacina, ácido aminosalicílico y similares); y agentes antiprotzoarios como yodoquinol, paramomicina, agentes antipalúdicos (por ejemplo, quinina (por sustitución de OMe por  $\text{OSO}_2\text{F}$ ), quinocrina, atovacuona (por ejemplo, por sustitución de Cl o por reacción con un OH), mefloquina, sulfadoxina, hidrocloroquina, proguanil (por ejemplo, por sustitución de Cl con  $\text{OSO}_2\text{F}$ ) y similares.

30 Los compuestos terapéuticamente activos ilustrativos que se dirigen a un sitio de actividad en un sujeto huésped y son adecuados para la incorporación de un grupo  $-\text{SO}_2\text{F}$  o  $-\text{OSO}_2\text{F}$  incluyen, por ejemplo, agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como naproxeno, ibuprofeno, aspirina, tolmetina, flurbiprofeno, sulindac, piroxicam, nabumeton, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, diclofenaco y similares; agentes antineoplásicos como bleomicina, citarabina, dacarbazina, antraciclinas (por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina y similares), epirubicina, etopósido, flutamida, gemcitabina, idarubicina, leuprolida, leuporelina, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitoxantrona, pemetrexed, pentostatina, procarbazona, suramina, tenipósido, tioguanina, tiotepa, mostaza de uracilo (uramastina) y similares; opiáceos tales como morfina, buprenorfina, hidromorfona, oximorfona, dihidromorfona, metildihidromorfina, butorfanol y similares; analgésicos tales como pregabalina, tetrahidrocannabinol, fentanilo, flupirtina, oxicodona, acetaminofeno, salicilamida y similares; antidepresivos como fluoxetina (PROZAC), sertralina (ZOLOFT), duloxetina (CYMBALTA), amoxapina, maprotilina, mianserina, nomifensina, trazodina, viloxazina, aripirazol, bupropión (WELLBUTRIN) desvenlafaxina, duloxetina, paroxetina, y similares; Inhibidores de COX 2 tales como celecoxib, rofecoxib, lumiracoxib, etoricoxib, firocoxib, nimesulida y similares; Inhibidores de COX-LOX tales como licofelona, clonidina y similares; antagonistas de los receptores opioides tales como naltrexona, naloxona, naltrindol y similares; Medicamentos para la enfermedad de Alzheimer tales como galato de epigallocatequina (EGCG), memantina, galantamina y similares; estatinas como atorvastatina (LIPITOR), rosuvastatina y similares; medicamentos para la disfunción eréctil como sildenafil (VIAGRA), tadalafil (CIALIS), vardenafilo (LEVITRA), apomorfina y similares; medicamentos contra el asma tales como salbutamol (albuterol), salmeterol, terbutalina, formoterol, metaproterolol y similares; inhibidores de colinesterasa tales como edrofonio, tacrina y similares; fármacos simpaticomiméticos tales como fenilefrina, anfetamina, metoxamina, prenalterol, terbutalina, ritodrina y similares; agentes anticonvulsivos tales como lamotrigina, vigabatrina, gabapentina, pregabalina y similares; bloqueadores neuromusculares tales como tubocurarina, cisatracurio y similares; inhibidores de la absorción de esteroides intestinales tales como ezetimiba, (3R,4S)-1,4-bis(4-metoxifenil)-3-(3-fenilpropil)-2-azetidionona y similares; fármacos endocrinos como tiroxina, somatostatina y similares; agentes, antagonistas y agonistas estrogénicos, tales como raloxifeno, estradiol, etinilestradiol, dietilestilbesol y similares; agentes antivirales tales como aciclovir, valaciclovir, penciclovir, cidofovir, zalcitibina, adefovir, entacavir y similares; agentes anoréxicos tales como fentermina y similares; anticoagulantes tales como warfarina, acenocumarol y similares; antihipertivos y betabloqueadores tales como lisinopril, nadolol, atenolol, acebutolol, betaxolol, carvediol, esmolol y similares; agonistas del receptor de serotonina e inhibidores de la captación de serotonina tales como serotonina, sertralina, dolasetrón, fluoxetina y similares; diuréticos tales como hidroclorotiazida, bumetanida, furosemida, pinoresinol y similares; bloqueadores de los canales de calcio

tales como besilato de amlodipina, clorhidrato de mibefradina y similares; así como compuestos potenciadores de la libido femenina tales como flibanserín (1-(2-[4-[3-(trifluorometil)fenil]piperazin-1-il]etil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona; Sprout Pharmaceuticals). Otros materiales adecuados incluyen agentes basados en péptidos y aminoácidos, particularmente tirosina, 2,6-dimetiltirosina, lisina y péptidos que comprenden uno o más residuos seleccionados de

5 tirosina, 2,6-dimetiltirosina y lisina como leuprolida (ENANTONE, un antagonista del receptor de GnRH pituitario de péptido que contiene tirosina), glatiramer (un copolímero aleatorio de lisina alanina ácido aspártico y tirosina, nombre comercial CAPOXONE, un inmunomodulador), y similares. Como es bien conocido en la técnica médica, los fármacos de una clasificación particular (por ejemplo, antibiótico, agente estrogénico, agente antineoplásico y similares) pueden tener usos terapéuticos e indicaciones para más de un tipo de enfermedad o afección.

10 En muchos casos, el grupo  $\text{SO}_2\text{F}$  puede unirse al núcleo biológicamente activo mediante la sustitución de un hidrógeno de un OH aromático o heteroaromático o un hidrógeno de un grupo amino del núcleo para formar un grupo  $-\text{OSO}_2\text{F}$  o  $-\text{NRSO}_2\text{F}$ . Particularmente, en el caso de grupos amino que llevan un átomo de hidrógeno presente en la estructura del medicamento, se puede introducir un grupo  $\text{NRCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$  o  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F})_2$  por sustitución del átomo de hidrógeno. Estos reemplazos se logran fácilmente mediante la reacción de prácticamente cualquier grupo OH o NHR

15 con  $\text{SO}_2\text{F}_2$  en el primer caso y la reacción de un  $\text{NH}_2$  o NHR con ESF en los últimos casos. En otras realizaciones, se puede unir un grupo  $\text{OSO}_2\text{F}$  al medicamento como un reemplazo de un grupo metoxi o trifluorometoxi, o se puede agregar al medicamento en lugar de un hidrógeno de un CH o en lugar de algún otro grupo sustituyente mediante métodos de síntesis orgánica que son bien conocidas en las técnicas químicas. Preferiblemente, el grupo  $\text{SO}_2\text{F}$  se une al medicamento mediante la sustitución de un hidrógeno de un OH aromático o heteroaromático o un hidrógeno

20 de un grupo amino como se describe en el presente documento. Los compuestos que comprenden un grupo  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)\text{F}$  pueden obtenerse mediante la sustitución de Cl de un  $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)\text{Cl}$  correspondiente preparado por medios convencionales bien conocidos como se describe en el presente documento.

Los compuestos terapéuticamente activos que comprenden grupos  $-\text{S}(\text{O})\text{X}^2\text{F}$  (por ejemplo, grupos  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$ ,  $\text{NSO}_2\text{F}$ ,  $\text{OSO}_2\text{F}$  y/o  $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)\text{F}$ ) descritos en el presente documento son adecuados, por ejemplo, como

25 medicamentos para seres humanos y animales, ya que estos grupos funcionales generalmente no interfieren significativamente con la actividad biológica/terapéutica de los agentes terapéuticos originales. Además, los grupos  $-\text{S}(\text{O})\text{X}^2\text{F}$  proporcionan asas útiles para derivatizar selectivamente el agente terapéutico, por ejemplo, para añadir un grupo funcional o de diagnóstico útil como un tinte, biotina y similares.

Dichos compuestos terapéuticos se pueden formular como una composición farmacéutica en combinación con un

30 portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, como un tampón acuoso a un pH fisiológicamente aceptable (por ejemplo, pH 7 a 8.5), un vehículo de nanopartícula basada en polímero, un liposoma y similares. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse en cualquier forma de dosificación adecuada, tal como forma de dosificación líquida, gel, sólida, crema o pasta. En una realización, las composiciones se pueden adaptar para dar una liberación sostenida del compuesto de Fórmula (I).

35 Las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos terapéuticos de Fórmula (I) se pueden administrar a un sujeto o paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad o afección, por ejemplo, una enfermedad o afección para la que el grupo central biológicamente activo, A, es activo.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no se limitan a, aquellas formas adecuadas para uso oral, rectal, nasal, tópico (incluyendo bucal y sublingual), transdérmico, vaginal o parenteral (incluyendo

40 intramuscular, subcutáneo y administración intravenosa), en una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación, o inyección en líquido amniótico. Las composiciones pueden, cuando sea apropiado, proporcionarse convenientemente en unidades de dosificación discretas. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Algunos modos de administración preferidos incluyen intravenosa (iv), tópica, subcutánea e inyección en líquido amniótico.

45 Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen cápsulas, sellos o comprimidos, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de uno o más de los compuestos de Fórmula (I), en forma de polvo o gránulos. En otra realización, la composición oral es una solución, una suspensión o una emulsión. Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) se pueden proporcionar en forma de bolo, electuario o pasta. Los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales tales como

50 aglutinantes, cargas, lubricantes, desintegrantes, colorantes, aromatizantes, conservantes o humectantes. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, si se desea. Las preparaciones líquidas orales incluyen, por ejemplo, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos. Alternativamente, las composiciones se pueden proporcionar como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como

55 agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservantes y similares. Los aditivos, excipientes y similares se incluirán típicamente en las composiciones para administración oral dentro de un intervalo de concentraciones adecuadas para su uso o función pretendida en la composición, y que son bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Los compuestos de Fórmula (I) se incluirán en las composiciones dentro de un intervalo de concentración terapéuticamente útil y eficaz, según se

60 determina mediante métodos de rutina que son bien conocidos en las técnicas médica y farmacéutica. Por ejemplo, una composición típica puede incluir uno o más de los compuestos de Fórmula (I) a una concentración en el intervalo

de al menos aproximadamente 0.01 nanomolar a aproximadamente 1 molar, preferiblemente al menos aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 milimolar.

5 Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua) o inyección en líquido amniótico se pueden proporcionar en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o en recipientes multidosis, y preferiblemente incluir un conservante añadido. Las composiciones para administración parenteral pueden ser suspensiones, soluciones o emulsiones y pueden contener excipientes tales como agentes de suspensión, agentes estabilizantes y agentes dispersantes. Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) se pueden proporcionar en forma de polvo, obtenidos mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización de la solución, para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril, libre de pirógenos, antes de su uso. Los aditivos, excipientes y similares se incluirán típicamente en las composiciones para administración parenteral dentro de un intervalo de concentraciones adecuadas para su uso previsto o función en la composición, y que son bien conocidas en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Los compuestos de Fórmula (I) se incluirán en las composiciones dentro de un intervalo de concentración terapéuticamente útil y eficaz, según se determina mediante métodos de rutina que son bien conocidos en las técnicas médica y farmacéutica. Por ejemplo, una composición típica puede incluir uno o más de los compuestos de Fórmula (I) a una concentración en el intervalo de al menos aproximadamente 0.01 nanomolar a aproximadamente 100 milimolar, preferiblemente al menos aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 10 milimolar.

20 Las composiciones farmacéuticas para la administración tópica de los compuestos a la epidermis (superficies mucosas o cutáneas) se pueden formular como ungüentos, cremas, lociones, geles o como un parche transdérmico. Dichos parches transdérmicos pueden contener potenciadores de la penetración tales como linalol, carvacrol, timol, citral, mentol, t-anetol y similares. Los ungüentos y cremas pueden incluir, por ejemplo, una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes, agentes gelificantes, colorantes y similares adecuados. Las lociones y cremas pueden incluir una base acuosa u oleosa y típicamente también contienen uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, agentes colorantes y similares. Los geles incluyen preferiblemente una base portadora acuosa e incluyen un agente gelificante tal como un polímero de ácido poliacrílico reticulado, un polisacárido derivatizado (por ejemplo, carboximetilcelulosa) y similares. Los aditivos, excipientes y similares se incluirán típicamente en las composiciones para administración tópica a la epidermis dentro de un intervalo de concentraciones adecuadas para su uso o función pretendida en la composición, y que son bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Los compuestos de Fórmula (I) se incluirán en las composiciones dentro de un intervalo de concentración terapéuticamente útil y eficaz, según se determina mediante métodos de rutina que son bien conocidos en las técnicas médica y farmacéutica. Por ejemplo, una composición típica puede incluir uno o más de los compuestos de Fórmula (I) a una concentración en el intervalo de al menos aproximadamente 0.01 nanomolar a aproximadamente 1 molar, preferiblemente al menos aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 milimolar.

35 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración tópica en la boca (por ejemplo, administración bucal o sublingual) incluyen pastillas que comprenden el compuesto en una base aromatizada, como sacarosa, goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el péptido en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado. Las composiciones farmacéuticas para administración tópica en la boca pueden incluir agentes potenciadores de la penetración, si se desea. Los aditivos, excipientes y similares se incluirán típicamente en las composiciones de administración oral tópica dentro de un intervalo de concentraciones adecuadas para su uso previsto o función en la composición, y que son bien conocidas en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Los compuestos de Fórmula (I) se incluirán en las composiciones dentro de un intervalo de concentración terapéuticamente útil y eficaz, según se determina mediante métodos de rutina que son bien conocidos en las técnicas médica y farmacéutica. Por ejemplo, una composición típica puede incluir uno o más de los compuestos de Fórmula (I) a una concentración en el intervalo de al menos aproximadamente 0.01 nanomolar a aproximadamente 1 molar, preferiblemente al menos aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 milimolar.

50 Una composición farmacéutica adecuada para administración rectal comprende un compuesto de la presente invención en combinación con un portador o vehículo sólido o semisólido (por ejemplo, crema o pasta). Por ejemplo, tales composiciones rectales se pueden proporcionar como supositorios de dosis unitaria. Los portadores o vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales comúnmente usados en la técnica. Los aditivos, excipientes y similares se incluirán típicamente en las composiciones de administración rectal dentro de un intervalo de concentraciones adecuadas para su uso o función pretendida en la composición, y que son bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Los compuestos de Fórmula (I) se incluirán en las composiciones dentro de un intervalo de concentración terapéuticamente útil y eficaz, según se determina mediante métodos de rutina que son bien conocidos en las técnicas médica y farmacéutica. Por ejemplo, una composición típica puede incluir uno o más de los compuestos de Fórmula (I) a una concentración en el intervalo de al menos aproximadamente 0.01 nanomolar a aproximadamente 1 molar, preferiblemente al menos aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 milimolar.

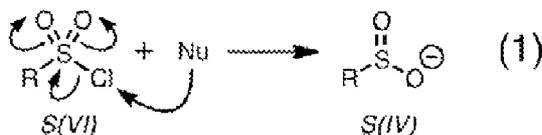
60 De acuerdo con una realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración vaginal se proporcionan como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que

contienen un compuesto de Fórmula (I) de la divulgación en combinación con portadores como se conocen en la técnica. Alternativamente, las composiciones adecuadas para la administración vaginal se pueden administrar en forma de dosificación líquida o sólida. Los aditivos, excipientes y similares se incluirán típicamente en las composiciones de administración vaginal dentro de un intervalo de concentraciones adecuadas para su uso o función pretendida en la composición, y que son bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Los compuestos de Fórmula (I) se incluirán en las composiciones dentro de un intervalo de concentración terapéuticamente útil y eficaz, según se determina mediante métodos de rutina que son bien conocidos en las técnicas médica y farmacéutica. Por ejemplo, una composición típica puede incluir uno o más de los compuestos de Fórmula (I) a una concentración en el intervalo de al menos aproximadamente 0.01 nanomolar a aproximadamente 1 molar, preferiblemente al menos aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 milimolar.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración intranasal también están incluidas en la presente invención. Dichas composiciones intranasales comprenden un compuesto de Fórmula (I) en un vehículo y un dispositivo de administración adecuado para administrar un aerosol líquido, un polvo dispersable o gotas. Las gotas se pueden formular con una base acuosa o no acuosa que también comprenda uno o más agentes dispersantes, agentes solubilizantes o agentes de suspensión. Los aerosoles líquidos se administran convenientemente desde un paquete presurizado, un insuflador, un nebulizador u otros medios convenientes para administrar un aerosol que comprende el péptido. Los paquetes presurizados comprenden un propulsor adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado como es bien conocido en la técnica. Las dosis de aerosol se pueden controlar proporcionando una válvula para administrar una cantidad medida del péptido. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas para la administración por inhalación o insuflación se pueden proporcionar en forma de una composición de polvo seco, por ejemplo, una mezcla de polvo de los compuestos de Fórmula (I) y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. Tal composición en polvo se puede proporcionar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, envases de gelatina o envases tipo blíster, a partir de los cuales se puede administrar el polvo con la ayuda de un inhalador o insuflador. Los aditivos, excipientes y similares se incluirán típicamente en las composiciones de administración intranasal dentro de un intervalo de concentraciones adecuadas para su uso previsto o función en la composición, y que son bien conocidas en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Los compuestos de Fórmula (I) se incluirán en las composiciones dentro de un intervalo de concentración terapéuticamente útil y eficaz, según se determina mediante métodos de rutina que son bien conocidos en las técnicas médica y farmacéutica. Por ejemplo, una composición típica puede incluir uno o más de los compuestos de Fórmula (I) a una concentración en el intervalo de al menos aproximadamente 0.01 nanomolar a aproximadamente 1 molar, preferiblemente al menos aproximadamente 1 nanomolar a aproximadamente 100 milimolar.

Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, como una terapia de combinación.

Los cloruros de sulfonilo son los electrófilos S(VI) más comúnmente usados.  $\text{RSO}_2\text{Cl}$  y  $\text{ClSO}_2\text{Cl}$  a menudo no pueden servir como unidades conectivas confiables debido a la falla reductora fácil del enlace entre azufre (VI) y cloro (ecuación 1). Esto surge de manera más irritante en el intento de formación de enlaces inorgánicos de sulfato, sulfamida y sulfamato tales como  $\text{RO-SO}_2\text{-OR}'$ ,  $\text{RNH-SO}_2\text{-NHR}'$  y  $\text{ArO-SO}_2\text{-NRR}'$ . Los intentos de desarrollar conectores inorgánicos rápidos y robustos para el ensamblaje rápido de moléculas sofisticadas se han visto retrasados por estas reacciones secundarias. Como se describe en el presente documento, el fluoruro de sulfonilo y los grupos relacionados demostraron constituir componentes de una nueva química de click versátil, que abarca especies ligadas a carbono (C-SO<sub>2</sub>F) y a heteroátomos (N-SO<sub>2</sub>F y O-SO<sub>2</sub>F); ver, por ejemplo, Ecuación (1).

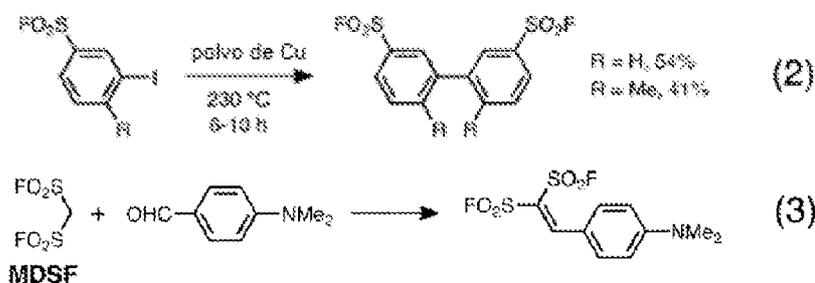


La comprensión del patrón de estabilidad-reactividad único de los fluoruros de sulfonilo se basa en cinco factores contribuyentes, ilustrados por los resultados en la figura 1.

(1) Resistencia a la reducción. Dado que el flúor es el elemento más electronegativo en la tabla periódica, la escisión del enlace sulfonil-flúor es exclusivamente heterolítica con la formación de iones fluoruro (aunque rara vez, si es que alguna vez, como  $\text{F}^-$  no complejado). Por el contrario, la escisión homolítica de los enlaces S-Cl es bastante común. Para los casos aromáticos, la reducción irreversible al nivel de ácido sulfinico ( $\text{ArS(O)OR}$ ) ocurre fácilmente para  $\text{ArSO}_2\text{Cl}$  con muchos nucleófilos, excepto alcoholes y aminas en condiciones limitadas. Los bromuros y yoduros de sulfonilo son incluso más propensos a reacciones de reducción y radicales que los cloruros de sulfonilo, lo que permite que los cloruros de sulfonilo, sulfonatos y ácidos sulfónicos se reduzcan limpiamente si el yoduro se genera in situ. Los compuestos originales proporcionan un ejemplo notable de las diferencias entre el cloro y el flúor en la química del sulfurilo: el  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  es un oxidante poderoso, mientras que el sodio metálico se puede fundir en  $\text{SO}_2\text{F}_2$  caliente sin cambios químicos en ninguna de las especies.

(2) Estabilidad termodinámica. Mientras que la sustitución en todos los centros de azufre en estados de oxidación por debajo de VI es cinéticamente accesible, incluidos los oxihaluros de azufre (IV)  $\text{SOF}_2$  y  $\text{SOCl}_2$ , la lentitud de la química de sustitución de S(VI) lo hace superior como conector. Además, los fluoruros de sulfonilo son mucho más estables que otros haluros de sulfonilo hacia la sustitución nucleofílica (incluida la hidrólisis) y la termólisis, lo que los hace los reactivos de sulfonilo de elección en condiciones de reacción exigentes. Estas observaciones son consistentes con las resistencias de enlace medidas de  $\text{SO}_2\text{-F}$  en relación con  $\text{SO}_2\text{-Cl}$ : la energía de disociación del enlace homolítico del enlace SF en  $\text{SO}_2\text{F}_2$  ( $90.5 \pm 4.3$  kcal/mol,  $81 \pm 2$  kcal/mol) es mucho mayor que el Enlace S-Cl en  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  ( $46 \pm 4$  kcal/mol). La diferencia es de magnitud similarmente grande (41 kcal/mol) al comparar las fuerzas de enlace de los enlaces S-F frente a los enlaces S-Cl en  $\text{SO}_2\text{FCl}$ .

Estos factores producen una pasividad sorprendente y de gran utilidad en el grupo  $-\text{SO}_2\text{F}$ . Un ejemplo alifático lo proporciona el fluoruro de metanodisulfonilo [( $\text{FSO}_2$ ) $_2\text{CH}_2$ , MDSF]. Los grupos  $\text{SO}_2\text{F}$  en este compuesto sobreviven condiciones severas de oxidación electroquímica en la fluoración del grupo metileno, y las reacciones de alquilación y condensación catalizadas y mediadas por bases se desarrollan perfectamente (Ec. 3). El análogo de cloruro ( $\text{ClSO}_2$ ) $_2\text{CH}_2$  se descompone en estas circunstancias. Como bloque de construcción, MDSF es especialmente útil por su doble potencial para unirse con electrófilos en el carbono a través de su base conjugada y con nucleófilos en cada enlace  $\text{O}_2\text{S-F}$ . Es importante destacar que los fluoruros de sulfonilo son sorprendentemente estables en condiciones acuosas.



(3) Reacción exclusiva al azufre. Debido a su polarización, el centro de cloro en  $-\text{SO}_2\text{Cl}$  y grupos relacionados es vulnerable al ataque nucleófilo o reductor, por lo que las reacciones con nucleófilos de carbono generalmente dan mezclas de productos resultantes de las vías de sulfonilación y cloración.

(4) Naturaleza especial de la interacción fluoruro-protón. Tanto las vías de adición-eliminación como las de sustitución directa son razonables para las reacciones de sustitución nucleofílica de los fluoruros de sulfonilo. Si bien los detalles de la participación del centro de  $\text{SO}_2$  en esta reacción son relevantes y no se comprenden completamente, la característica clave que hace que la química de  $\text{SuFEx}$  sea única es que depende en gran medida de la estabilización del ion fluoruro en desarrollo en el proceso de sustitución. Otros haluros pueden estar sujetos a efectos similares, pero el fluoruro es el único en la magnitud y sensibilidad ambiental del fenómeno. Además, los agentes que logran tal estabilización de fluoruro en condiciones prácticas son  $\text{H}^+$  y grupos sililo (figura 2), lo que hace que el proceso  $\text{SuFEx}$  sea controlable y útil tanto en entornos biológicos como sintéticos.

La naturaleza especial del ion fluoruro en el agua se ha reconocido desde hace mucho tiempo, pero no se aprovecha a menudo en un contexto sintético. En la figura 2, el papel de "HX" en la estabilización del fluoruro representa las virtudes potenciales de los centros próticos específicos en la aceleración de las reacciones de los electrófilos  $-\text{SO}_2\text{F}$  (como en las reacciones con proteínas, que se analizan a continuación), y el poder de los entornos acuosos para transmitir la estabilización ácida al centro del fluoruro. Para comprender las propiedades únicas del fluoruro como base y grupo saliente, es esencial una apreciación del ion bifluoruro ( $\text{HF}_2^-$ ). El enlace bifluoruro es un enlace fuerte, centrosimétrico, de tres átomos y cuatro electrones, con un valor notable de 40 kcal/mol. El enlace bifluoruro es corto y fuerte, y no debe confundirse con el tradicional, aunque débil, fenómeno de enlace de hidrógeno/enlace de hidrógeno. Por lo tanto, cuando el fluoruro encuentra cualquier ácido en el agua, se forma el ion bifluoruro,  $[\text{F-H-F}]^-$ , que también está en equilibrio con cantidades sustanciales de aductos superiores tales como  $[\text{F-H-F-H-F}]^-$ . En otras palabras,  $\text{F}^-$  es una base única: obtiene una fuerte estabilización en el agua al atrapar un protón entre dos de sí mismo. Por lo tanto, el protón es excepcionalmente eficaz para estabilizar el fluoruro como grupo saliente. La reactividad del nucleófilo bifluoruro, que se analiza a continuación, es el complemento del papel útil de los enlaces de hidrógeno en la química de los fluoruros de sulfonilo en disolventes próticos.

(5) Grupos funcionales estrechamente relacionados.

Fluoruros de sulfonilo alifáticos. Los fluoruros de arilsulfonilo son significativamente más resistentes a la hidrólisis que los derivados de alquilo con  $\alpha$ -hidrógenos, y los sustituyentes aceptores de electrones en el anillo aromático aumentan la naturaleza electrofílica de S(VI) y lo hacen más reactivo. Los haluros de sulfonilo, incluidos los fluoruros, que llevan protones ácidos en la  $\alpha$ -posición experimentan reacciones que a menudo proceden a través de la eliminación para formar intermedios de tipo sulfeno ( $\text{RR}'\text{C} = \text{SO}_2$ ). Un buen ejemplo es el fluoruro de fenilmetanosulfonilo (PMSF), un inhibidor de serina proteasa ampliamente utilizado en la preparación de lisados celulares. Sin embargo, esta vía de

reacción es rápida solo en presencia de una base, lo que permite que el PMSF y otros fluoruros de sulfonilo alifáticos sean estables y modifiquen selectivamente las proteínas en solución acuosa a pH moderado. También es de destacar la mejor reactividad de Friedel-Crafts asistida por  $\text{AlCl}_3$  de los compuestos de alquil- $\text{SO}_2\text{F}$  en comparación con el alquil- $\text{SO}_2\text{Cl}$ . Por lo tanto, mientras que el enfoque actual está en los conectores de arilsulfonilo, los derivados alifáticos también se benefician de la química única del grupo  $\text{SO}_2\text{F}$ . El homólogo de PMSF con un grupo  $\text{CH}_2$  adicional, es decir,  $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$ , es menos reactivo frente a la hidrólisis, ya sea enzimática o de otro tipo.

Fluoruros de sulfonimidoilo. Los fluoruros de sulfonimidoilo tienen generalmente las mismas propiedades ventajosas que los fluoruros de sulfonilo, y las comparaciones de reactividad con los cloruros de sulfonimidoilo son igualmente sorprendentes. Sin embargo, el sustituyente de nitrógeno proporciona a los fluoruros de sulfonimidoilo un punto adicional de modificación, y sus reactividades hacia los nucleófilos pueden alterarse drásticamente por la naturaleza de ese sustituyente. Los grupos captadores de electrones, tales como acilo, carbonato y sulfonilo, mejoran la electrofilia de S, haciendo que estas clases de compuestos sean similares en reactividad a los fluoruros de sulfonilo, que varían de más a menos reactivos. Por el contrario, los fluoruros de sulfonimidoilo con grupos alquilo y arilo en N son mucho más estables que los cloruros de sulfonilo, incluso en condiciones básicas (vide infra).

Los procesos más comunes de sulfonilación de moléculas aromáticas y alifáticas se resumen en la figura 3. La mayoría de estos producen cloruros de sulfonilo, lo que los hace los sustratos menos costosos y más disponibles. El intercambio de fluoruro por cloruro en estos sistemas parecería ser un asunto simple, pero la historia de la transformación es inusual en diversos aspectos instructivos.

Se encontró que la presencia de agua es beneficiosa y las condiciones de reacción típicas involucran refluir las mezclas bifásicas agua-orgánicas. Sin embargo, los rendimientos rara vez superan el 80 %. Aunque se puede usar fluoruro "desnudo" (KF, acetonitrilo seco, 18-corona-6), el anión bifluoruro ( $\text{F-H-F}^-$ ) (por ejemplo, de bifluoruro de potasio) es consistente y sustancialmente superior a otros reactivos para la conversión de cloruro de sulfonilo a fluoruro, que permite el uso de condiciones de reacción suaves, amplio alcance de sustrato, configuración de reacción simple, aislamiento del producto sin esfuerzo y fácil ampliación. El bifluoruro parece ser especialmente eficaz cuando se puede utilizar "en agua", es decir, en reacciones realizadas con una interfaz agua-orgánico revuelto o agitado vigorosamente. Dado que la solvatación y los enlaces H son importantes para el estado y la reactividad del fluoruro,  $[\text{FHF}]^-$  en las interfaces acuoso-orgánicas presenta una fuente de fluoruro más nucleofílica, aunque menos básica y menos solvatada, para los electrófilos en la fase orgánica, como se muestra de forma esquemática en la figura 4. El ácido fuerte (HX) tiene el efecto de mejorar la utilidad del fluoruro como nucleófilo, pero no como base, al generar una forma del anión (bifluoruro) que se puede presentar de manera más efectiva en las interfaces de agua.

Los ejemplos de fluoruros de sulfonilo preparados a partir de los correspondientes cloruros de esta manera se muestran en la figura 5. Si se usa material de partida de calidad técnica, el producto de fluoruro de sulfonilo ocasionalmente requiere purificación mediante un lavado con base acuosa y/o mediante cromatografía en una columna corta de gel de sílice. Sin embargo, el producto crudo está prácticamente libre de impurezas. Los cloruros de sulfonilo líquidos simplemente se agitan vigorosamente con una solución acuosa saturada de KFHF. De lo contrario, el acetonitrilo (MeCN) generalmente es el codisolvente de elección. THF o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  opcionalmente se pueden usar como diluyentes para disolver un sustrato hidrófobo y presentarlo en la interfaz acuosa donde probablemente ocurre la reacción con bifluoruro. La conversión completa generalmente se logra en varias horas. Cuando, como sucede a menudo, el cloruro de partida y el fluoruro del producto se solapan en TLC, el progreso de la reacción puede controlarse mediante GC, LCMS o  $^{19}\text{F}$  RMN.

Ejemplos de instalación fácil de grupos alquilo (W. Qiu, D. J. Burton, J. Fluor. Chem. 1992, 60, 93-100) y grupos arilsulfonilo usando los métodos generales de la figura 3 se muestran en la figura 6. En todos los casos, el cloruro de sulfonilo intermedio se sometió sin purificación a una fase acuosa de KFHF saturado. El producto de fluoruro deseado se puede purificar fácilmente si es necesario mediante un simple lavado, recristalización o cromatografía en columna. Tal conversión in situ al fluoruro es particularmente ventajosa para ciertos cloruros de sulfonilo heterocíclicos, a menudo generados por oxidación de tioles tales como la 6-mercaptapurina mostrada en la figura 6, que son inestables. El KFHF, que ya está presente de manera óptima durante la etapa de oxidación del  $\text{Cl}_2$ , actúa como nucleófilo y tampón, en este caso transportando el  $\text{Het-SO}_2\text{-Cl}$  al  $\text{Het-SO}_2\text{-F}$  antes de que colapse en  $\text{Het-Cl}$  y  $\text{SO}_2$ .

Los cloruros de sulfonimidoilo y cloruros de sulfamoilo con sustituyentes aceptores de electrones en nitrógeno son muy similares en su reactividad a los cloruros de sulfonilo (vide supra) y pueden convertirse en los correspondientes fluoruros mediante tratamiento con KFHF acuoso saturado (figura 7, Paneles A, B). Cuando los grupos donantes de electrones están presentes en el nitrógeno, el bifluoruro no es lo suficientemente reactivo, lo que da bajos rendimientos en condiciones estándar. En estos casos, se usa fluoruro de plata de Bolm en condiciones de acetonitrilo para producir el fluoruro de sulfonilo en una escala preparativa (figura 7, Paneles C, D).

Se muestran diversos reactivos útiles en la figura 9, que implica grupos electrofílicos reactivos tales como bromuro de bencilo, bromuro de fenacilo, haluro de acilo, isocianato y yoduro. La menor reactividad de  $+\text{SO}_2\text{F}$  permite que estos reactivos se unan selectivamente a través del otro sitio electrofílico. Los fluoruros de sulfonilo modificados con azida y alquinos también serán útiles ya que el grupo  $\text{SO}_2\text{F}$  no interfiere con ninguna forma de los métodos de ligado azida-alquino catalizados o promovidos por strain.

Uno de los reactivos más potentes para la introducción de un grupo  $\text{SO}_2\text{F}$  es el fluoruro de etenosulfonilo (ESF), un fuerte aceptor de Michael, así como un dienófilo de Diels-Alder. El ESF se deriva por eliminación del fluoruro de 2-cloroetilsulfonilo, descrito por primera vez a partir del cloruro de sulfonilo en 1932 y reportado a gran escala con eliminación como reacción secundaria en 1979. Usando la nueva modificación de KFHF (vida supra) en la primera etapa de  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ , La ESF se puede preparar fácilmente en grandes cantidades (figura 8). La preparación relacionada a gran escala de ESF a partir de cloruro de etenisulfonilo (ESCI) fue patentada en 1950 por Hedrick (Dow Chemical), pero con KF como el nucleófilo en lugar de KFHF, lo que da como resultado un rendimiento relativamente bajo (75 %).

Se muestran varios ejemplos de reacciones de ESF en la figura 8. Las reacciones con aminas activas suelen completarse en unos pocos minutos a temperatura ambiente. La participación de iones híbridos que contienen aminas, como los aminoácidos, logra el nivel completo de generalidad y conveniencia requerida de las reacciones click (figura 8, Panel A). Uno simplemente agita una suspensión de ion híbrido inicial en etanol acuoso, agrega la cantidad requerida de ESF (un equivalente molar para aminas secundarias como prolina, dos equivalentes para aminas primarias) y monitor la suspensión agitada para la conversión al nuevo ion híbrido. Una vez completado, el producto se recolecta por concentración y filtración. De hecho, para la mayoría de las adiciones de conjugado ESF-amina, rara vez se requiere purificación. Los detalles del procedimiento de preparación mejorado para ESF (figura 8, arriba) se pueden encontrar a continuación. La bibliografía también describe ejemplos de derivados fluorados de ESF, que deberían ser igualmente útiles. La ESF es una molécula tóxica, por lo que se recomienda prestar una atención estricta a los procedimientos adecuados para manipular este compuesto volátil.

El miembro más pequeño de la familia de oxifluoruros S(VI),  $\text{SO}_2\text{F}_2$ , fue descrito por primera vez en 1901 por Moissan y posteriormente desarrollado por Dow Chemical en la década de 1950 como agente de control de plagas VIKANE. A temperatura y presión normales, el  $\text{SO}_2\text{F}_2$  es un gas incoloro e inodoro, 3.5 veces más pesado que el aire (consulte la Tabla 1). Estas propiedades, junto con su alta presión de vapor y su capacidad para saturar el aire en concentraciones letales para las plagas, hacen del  $\text{SO}_2\text{F}_2$  un fumigante eficaz, actualmente utilizado contra insectos y roedores. La producción mundial de  $\text{SO}_2\text{F}_2$  desde 2000 promedia aproximadamente 3 millones de kilogramos por año.

Tabla 1. Propiedades físicas del  $\text{SO}_2\text{F}_2$ .

Número CAS	2699-79-8
Peso molecular	102.1
Gravedad específica	4.18
Punto de ebullición	-55 °C
Presión de vapor	1611.47 kPa a 20 °C
Olor	inodoro
Apariencia	gas incoloro
Inflamabilidad	no es inflamable
Solubilidad (25 °C, g/l)	agua = 0.75, 1-octanol = 14, heptano = 22, 1,2-dicloroetano = 25, MeOH = 33, EtOAc = 59, acetona = 71

El  $\text{SO}_2\text{F}_2$  es relativamente inerte en forma gaseosa y es estable hasta 400 °C cuando está seco, pero se descompone cuando se calienta en el aire, generando humos tóxicos de HF y  $\text{SO}_2$ . Se hidroliza lentamente en agua en condiciones neutras y más rápidamente en condiciones básicas para producir iones fluorosulfato y fluoruro. El  $\text{SO}_2\text{F}_2$  tiene momentos magnéticos y cuadrupolares relativamente pequeños, no experimenta fotólisis en la región actínica de la radiación solar y es inerte frente al ozono y los radicales activos de la atmósfera ( $\text{Cl}\cdot$ ,  $\text{OH}\cdot$ ). Una vez más, la comparación con el cloruro de sulfurilo es instructiva: el  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  es menos estable térmicamente (se descompone a 100 °C en un sistema abierto en cloro y dióxido de azufre) y genera fácilmente radicales de cloro.

Las síntesis de fluorosulfatos publicadas anteriormente (también llamadas fluoruros de sulfoxilo o sulfurofluoridatos; también se usa fluorosulfonato, aunque este término debe reservarse para compuestos que contienen al menos un enlace carbono-azufre) a partir de fenoles se usó  $\text{ClSO}_2\text{F}$  +  $\text{SOF}_4$  o  $\text{SO}_2\text{F}_2$  a altas temperaturas, dando resultados pobres. Los clorosulfatos ( $\text{ROSO}_2\text{Cl}$ ), a diferencia de los cloruros de sulfonilo orgánicos descritos anteriormente, responden mal al intento de sustitución con KF. Además, los clorosulfatos son materiales de partida poco atractivos, ya que son propensos a la autocloración y otros procesos de descomposición de radicales a bajas temperaturas. Se había demostrado previamente que la reacción del  $\text{SO}_2\text{F}_2$  con fenolatos de sodio y litio preformados proporcionaba mejores rendimientos de fluorosulfatos, pero estos procedimientos no tuvieron éxito. Por lo tanto, el  $\text{SO}_2\text{F}_2$  representa una curiosa combinación de aplicación a escala de toneladas en el campo y escasa apreciación en el laboratorio.

La reacción de  $\text{SO}_2\text{F}_2$  con nucleófilos de oxígeno en presencia de base da fluorosulfatos (figura 10), que se sabe desde hace mucho tiempo que son bastante estables frente a la hidrólisis en condiciones neutras o ácidas.

Dependiendo de la naturaleza del sustituyente R, la unidad OSO<sub>2</sub>F puede ser un buen grupo saliente o un conector robusto. El primer patrón de reactividad incluye la conversión de ácidos carboxílicos y alcoholes primarios en fluoruros de acilo y alifáticos, respectivamente, usando SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> en presencia de una base. Se pueden producir y aislar fluorosulfatos secundarios cuando el centro de carbinol está incrustado en la molécula entre sustituyentes aceptores de electrones que dificultan la sustitución de S<sub>N</sub>1 y S<sub>N</sub>2, como es el caso de un análogo de penicilina de fluorosulfato C6 probado como inhibidor covalente de la elastasa pancreática porcina. Además, se pueden aislar ciertos fluorosulfatos alifáticos perfluorados y se demostró que forman conexiones estables de sulfato y sulfamato (T. Huang, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* 1986, 25, 496-498).

La reacción de SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> con alcoholes alcanza su cenit para sustratos aromáticos, ya que los ariloxifluorosulfatos derivados son muy estables. Aún más importante para aplicaciones biológicas, los alcoholes aromáticos se someten a una modificación selectiva por el gas SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, dejando intactos los alcoholes alifáticos, las aminas alifáticas y aromáticas y los carboxilatos. Se puede convertir una amplia variedad de fenoles en fluorosulfatos con rendimientos cuantitativos mediante exposición a SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> gaseoso y trietilamina (figura 11). Para las reacciones descritas en el presente documento, se introdujo SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> desde un balón después de que el matraz de reacción se selló con tabique, y las reacciones se llevaron a cabo con agitación vigorosa del líquido para facilitar la disolución del gas en las fases condensadas. Los productos se aislaron mediante eliminación por evaporación del disolvente seguido de extracción acuosa ácida para eliminar trazas de base. Se encontró que las condiciones bifásicas acuoso-orgánicas suprimen, casi por completo, la fluorosulfonación competitiva de grupos distintos de los fenoles en moléculas funcionalizadas de manera diversa tal como la vancomicina. Esta selectividad por los hidroxilos fenólicos es notable; ver figura 11, Panel B. Los sustratos estéricamente impedidos se comportaron mejor cuando se preformaron aniones fenolato. Los sulfatos cíclicos son los productos exclusivos de los 1,2-catecoles en condiciones de reacción estándar, obtenidos con rendimientos mucho mayores que los habituales con el cloruro de sulfurilo.

Dado que anteriormente no se disponía de métodos fiables para la síntesis de fluorosulfatos, su química ha permanecido en su mayor parte inexplorada. La conexión aril-sulfato (Ar-O-SO<sub>2</sub>-) es un enlace muy subestimado, ahora formado con suficiente confiabilidad para ser aplicado a una amplia variedad de objetivos en biología y ciencia de materiales. Por ejemplo, los sulfatos son isómeros de fosfato, y varios miembros de la superfamilia de la fosfatasa alcalina pueden catalizar de forma cruzada la transferencia de fosforilo y sulfurilo. La reactividad de los fluorosulfatos de arilo hacia nucleófilos, incluido el hidróxido, está muy disminuida en comparación con los fluoruros de sulfonilo análogos. Por lo tanto, la reacción no asistida de fluorosulfatos con aminas secundarias requiere temperaturas elevadas en disolventes orgánicos. Una muy buena forma de activar estos reactivos para la química sintética es con catalizadores de amina terciaria como DBU como se describe a continuación. El proceso también puede facilitarse agitando vigorosamente con una fase acuosa tamponada inmiscible. La mezcla de agua con codisolventes miscibles como THF o acetonitrilo también ayudará al proceso, pero con más tiempo para completarlo. Un beneficio del proceso de dos fases mencionado anteriormente, pero no muy apreciado, es que las reacciones bifásicas controladas interfacialmente son generalmente más limpias que sus contrapartes homogéneas, incluso si las velocidades son similares. Las reacciones tolerantes al agua o asistidas por agua, tales como la adición de nucleófilos a arilfluorosulfatos, se prueban preferiblemente primero en un formato de dos fases con disolvente orgánico. La interacción productiva entre las interacciones O<sub>2</sub>S-F y F/H<sup>+</sup> hace que esto sea especialmente cierto para la química SuFEx, como se destaca en la figura 2.

La síntesis y el uso de fluorosulfatos de arilo encuentra otro poderoso conjunto de aplicaciones cuando entra en juego el silicio. Los éteres de aril sililo son sustratos excelentes para la conversión en fluorosulfatos con gas fluoruro de sulfurilo en presencia de cantidades catalíticas de 1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno (DBU, figura 12, reacción A). Éteres de trimetilsililo para dar fluorosulfatos rápidamente (sustancialmente completo en minutos o segundos), mientras que el grupo terc-butildimetilsililo más voluminoso requiere varias horas para que la reacción se complete.

De manera similar, las bases de Lewis tales como DBU median el acoplamiento entre éteres de sililo y fluorosulfatos, lo que representa la mejor síntesis de conexiones de sulfato estables (figura 12, reacción B). Los arilsulfatos se generan con altos rendimientos con solo fluoruros de sililo inertes (y a veces volátiles) como subproductos. Puede tolerarse una amplia variedad de grupos funcionales (figura 12), limitados únicamente por el volumen estérico en el silicio y la presencia de protones ácidos que pueden apagar el catalizador básico.

La conversión de silil éteres aromáticos en fluorosulfatos y diarilsulfatos es bastante diferente del uso popular de sililsulfonatos (normalmente triflatos) como catalizadores en procesos tales como reacciones de acetalización, aldol y alilación. En estos y muchos otros casos, la reacción es fundamentalmente de deficiencia de electrones, acelerada por la acidez de Lewis del sililsulfonato; el componente de silicio rico en electrones (silil enol éter o alilo) es suficientemente nucleofílico para capturar un intermedio activado. Los enlaces silicio-oxígeno se canjean o Si-C se intercambia por Si-O. En el presente caso, la reacción es rica en electrones, impulsada por un catalizador básico y la capacidad de los centros de sulfurilo y/o silicio para lograr un mayor número de coordinación y volverse nucleófilos. El enlace sulfuril-F es lo suficientemente fuerte como para evitar reacciones secundarias no deseadas al tiempo que permite que el flúor se entregue al silicio como el destino termodinámicamente favorecido.

Otra propiedad importante de los fluorosulfatos aromáticos es su capacidad para participar en reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición (figura 13). La participación de fluorosulfatos como componentes electrofílicos en acoplamientos cruzados de Negishi y Stille (G.P. Roth, C.E. Fuller, *J. Org. Chem.* 1991, 56, 3493-

3496), así como reacciones de alcoxicarbonilación catalizadas por paladio (a) GP Roth, J. A. Thomas, *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 1959 - 1962. (b) G.P. Roth, C. Sapino, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 4073-4076). Los estudios de competencia entre fenil fluorosulfato y fenil triflato mostraron que estos grupos tienen velocidades de acoplamiento similares con un reactivo de organoestaño. El fluorosulfato también tiene utilidad como alternativa económica al triflato (M. A. McGuire, E. Sorenson, F. W. Owings, T. M. Resnick, M. Fox, N. H. Baine, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6683-6686). El fluorosulfato preparado a partir del correspondiente fenol y anhídrido de ácido fluorosulfónico, el procedimiento más común en ese momento, se dedicaba a la metoxicarbonilación catalizada por paladio eficaz a una escala de 50 galones.

También se demostró que el remplazo de triflato (OTf) por fluorosulfato (OSO<sub>2</sub>F) es práctica para los éteres enólicos. Así, los enolatos de fluorosulfonilo participan en acoplamientos cruzados Stille (G.P. Roth, C. Sapino, *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 4073-4076) y Suzuki (L.N. Pridgen, G.K. Huang, *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 8421-8424), y también se pueden usar como precursores de alenos (J. Kant, J. A. Roth, C.E. Fuller, D. G. Walker, D. A. Benigni, V. Farina, *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4956-4966) y alquinos (M. Y. Lebedev, E. S. Balenkova, *Zh. Org. Khim.* 1988, 24, 1156-1161). Hemos encontrado que el SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> es un reactivo eficaz para la síntesis de éteres de fluorosulfonil enol a partir del enolato de litio o éter de sililo relacionados (figura 14).

Las aminas primarias son fluorosulfoniladas rápidamente por el gas SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, pero los aductos resultantes experimentan una fácil eliminación a intermedios de azasulfeno en virtud de la naturaleza ácida del protón N-sulfamoilo. La captura por amina proporciona sulfamidas simétricamente sustituidas (figura 15, Panel A). Hay algunos reportes disponibles sobre la síntesis de fluoruros de sulfamoilo monosustituidos por otros medios. Estos incluyen la transposición de Hofmann de arilsulfonamidas (figura 15, Panel B), el intercambio de haluro de cloruros de alquil sulfamoilo originales (figura 15, Panel C) y la apertura del anillo de una aziridina en condiciones de fluoración (figura 15, Panel D). Todos estos procesos se realizaron en condiciones ácidas o neutras para evitar la eliminación de HF de los productos antes mencionados.

En contraste, las aminas secundarias reaccionan suavemente con SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> para dar fluoruros de sulfamoilo N-disustituidos como compuestos notablemente estables, dramáticamente más robustos que los cloruros análogos (figura 16). Normalmente, se requiere un agente de activación como DMAP o DABCO, que varía entre 0.5 equiv. para las aminas cíclicas (reacción exotérmica) a un equivalente completo para las aminas acíclicas. Se puede usar una variedad de disolventes, con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o THF proporcionando las mejores velocidades de reacción, y la configuración de la reacción es idéntica a la descrita anteriormente para la síntesis de fluorosulfatos (figura 11). Los fluoruros de sulfamoilo resultantes se purifican mediante un simple lavado ácido. Los nucleófilos pobres, como las anilinas disustituidas, no participan en la reacción con SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> en estas condiciones dentro de un período de tiempo razonable.

Se ha descubierto que los fluoruros de sulfamoilo N-disustituidos son estables frente a la hidrólisis en condiciones básicas a temperatura ambiente durante más de una semana. El desplazamiento nucleofílico del fluoruro en este sistema requiere calentamiento y algo de ayuda para la salida del fluoruro por un disolvente de enlace de hidrógeno, como el agua (figura 17, arriba). Es probable que la reacción tenga carácter S<sub>N</sub>1 y S<sub>N</sub>2, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes y de los nucleófilos. Además, este tipo de fluoruro de sulfamoilo es notablemente inerte frente a una amplia gama de nucleófilos a temperatura ambiente en disolventes orgánicos, que incluyen aminas, fosfinas, tioles, organolitio y reactivos de Grignard, hidruro, fenóxido e hidróxido. La figura 17 muestra los resultados de las evaluaciones de la compatibilidad del grupo R<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>F con una variedad de transformaciones sintéticas útiles, incluidas las que involucran nucleófilos fuertes, agentes reductores, oxidantes, radicales y ácidos y bases fuertes.

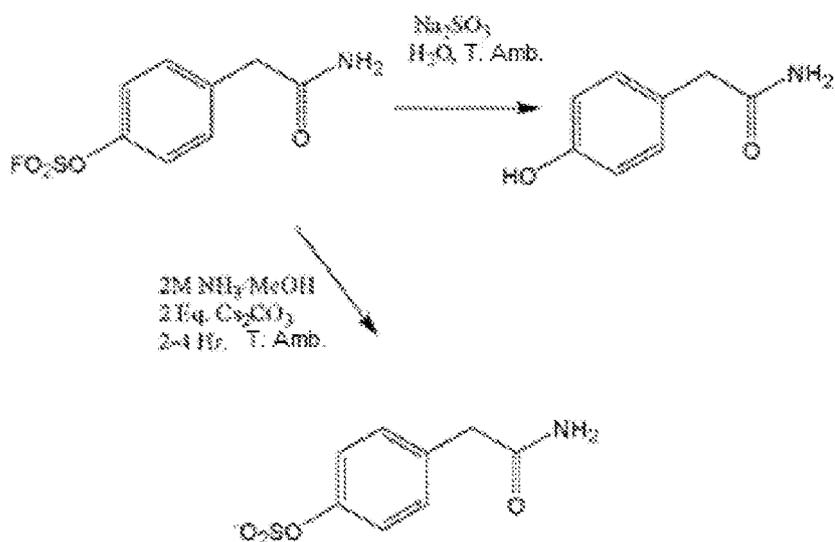
Tres características clave caracterizan las reacciones SuFEx descritas en el presente documento. Primero, el enlace SO<sub>2</sub>-F es inusualmente fuerte, por lo que se minimiza la sustitución no deseada (como la hidrólisis). Esto permite modificaciones precisas de objetivos complejos como los biopolímeros. En segundo lugar, el radical fluoruro es inaccesiblemente energético, por lo que las rutas de radicales que complican la química de otros haluros de sulfonilo no existen para los fluoruros de sulfonilo. En tercer lugar, dos socios ofrecen formas versátiles de crear y activar enlaces SO<sub>2</sub>-F. El protón forma enlaces de hidrógeno inusualmente fuertes con el fluoruro. Incluso los disolventes débilmente ácidos, los aditivos y especialmente las interfaces pueden ayudar de ese modo a la escisión heterolítica del enlace SO<sub>2</sub>-F. Además, el ion bifluoruro (HF<sub>2</sub><sup>-</sup>) es una excelente fuente de fluoruro moderadamente nucleofílico para reacciones de sustitución. En condiciones no próticas, el silicio es útil, ya que Si y F forman el enlace sencillo más fuerte de la naturaleza, lo que permite la rápida formación de enlaces SO<sub>2</sub>-O a partir de precursores de silil éter muy estables.

Estos factores permiten métodos robustos para la síntesis de fluoruros de sulfonilo sustituidos con carbono, oxígeno y nitrógeno (fluoruros de sulfonilo, fluorosulfatos y fluoruros de sulfamoilo), que abarcan una amplia gama de estabildades y les permiten su uso de una de manera predecible y poderosa en una variedad de entornos. Para los químicos sintéticos, el grupo fluorosulfato puede funcionar como una alternativa económica al triflato. Con respecto a la química médica, los grupos fluorosulfato y fluoruro de sulfamoilo son farmacóforos útiles, y modificadores covalentes controlables de biomoléculas. En todas las aplicaciones, los métodos preparativos simples, económicos y fácilmente escalables son sumamente habilitantes; Esperamos que los que se muestran aquí usando gas de fluoruro de sulfurilo estimulen el desarrollo de componentes básicos de fluorosulfurilo para muchos propósitos útiles. La capacidad de ignorar lo irrelevante y responder enérgicamente al objetivo o condición deseada hace que los grupos SO<sub>2</sub>F sean

particularmente útiles para sondear paisajes moleculares complejos, como superficies de proteínas, o hacer conexiones de moléculas pequeñas con absoluta confiabilidad.

Hidrólisis y conversión de grupos  $\text{ArOSO}_2\text{F}$  en grupos  $\text{ArOH}$  o  $\text{ArO-SO}_3^-$ .

Además de proporcionar compuestos biológicamente activos, el grupo  $\text{ArOSO}_2\text{F}$  también se puede utilizar como un grupo protector simple y selectivo para cualquier grupo  $\text{ArOH}$  y  $\text{ArO-SO}_3^-$  o un medio conveniente para preparar sales de  $\text{ArO-SO}_3^-$ . Por ejemplo, los compuestos de  $\text{ArOSO}_2\text{F}$  se pueden hidrolizar selectivamente por reducción con sulfito acuoso para producir los correspondientes compuestos de  $\text{ArOH}$  con un rendimiento muy alto. Esta hidrólisis fácil se puede lograr simplemente agitando el compuesto  $\text{ArOSO}_2\text{F}$  con una sal de sulfito acuosa tal como sulfito de potasio, sulfito de sodio y similares (por ejemplo, aproximadamente 20 mM a aproximadamente 2 M de sulfito en agua). Alternativamente, los compuestos de  $\text{ArOSO}_2\text{F}$  pueden hidrolizarse a sales de  $\text{ArO-SO}_3^-$  por reacción con amoníaco anhidro en metanol en presencia de una sal de carbonato tal como carbonato de potasio o carbonato de cesio (por ejemplo, aproximadamente 2 equivalentes molares de carbonato de potasio o cesio). La reacción para formar  $\text{ArO-SO}_3^-$  es rápida y limpia, a diferencia de la mayoría de las síntesis de tales compuestos. Por ejemplo, la 4-fluorosulfoniloxifenilacetamida se convirtió fácilmente en 4-hidroxifenilacetamida y en fenilacetamida-4-sulfato con rendimientos esencialmente cuantitativos mediante estos procedimientos.



Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar adicionalmente diversas características y aspectos de las composiciones y métodos descritos en este documento. Aquellos ejemplos que no están abarcados por las reivindicaciones adjuntas se dan únicamente con fines comparativos.

## 20 Ejemplo 1.

### Ejemplo 1 (A). Abreviaturas.

BEMP = 2-terc-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina, DBN = 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno, DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, LHMSD = bis(trimetilsilil) amida de litio, TCEP = clorhidrato de tris(2-carboxietil) fosfina, TMS = trimetilsililo, TBS = terc-butildimetilsililo

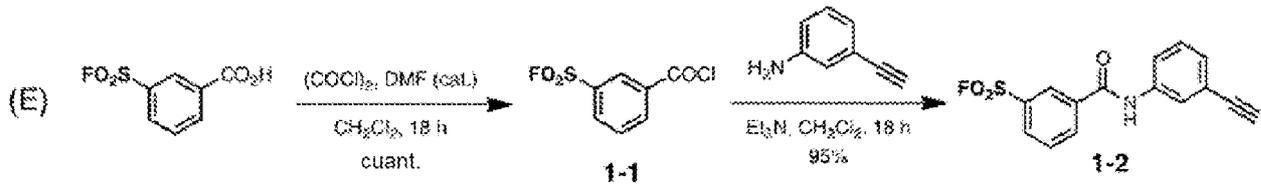
### 25 Ejemplo 1 (B). Métodos generales.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se registraron en instrumentos Bruker DRX-500, Bruker DRX-600, Bruker AMX-400 y los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón con respecto al  $\text{CHCl}_3$  residual, acetona, acetonitrilo o DMSO como patrones internos. Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN  $^1\text{H}$ ) se registraron a 600, 500 o 400 MHz. Los espectros de resonancia magnética de carbono ( $^{13}\text{C}$  RMN) se registraron a 150, 125 o 101 MHz. Los espectros de resonancia magnética de flúor ( $^{19}\text{F}$  RMN) se registraron a 376 MHz. Las adquisiciones de RMN se realizaron a 295 K a menos que se indique lo contrario. Las abreviaturas son: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto, p, penteto; br s, singlete ancho. Los espectros infrarrojos se registraron como muestras puras sin diluir usando un espectrómetro infrarrojo de transformada de Fourier THERMONICOLET AVATAR 370 con un accesorio SMART MIRACLE HATR. Los puntos de fusión (pf) se determinaron usando un aparato de punto de fusión THOMAS-HOOVER y están sin corregir. Los datos de GC-MS se registraron en un sistema GC AGILENT 7890A con un sistema MSD inerte AGILENT 5975C que funciona en el modo de impacto electrónico (EI+) [Método:  $T_0 = 50^\circ\text{C}$ ,  $t = 2.25$  min;  $T_1 = 300^\circ\text{C}$ , rampa =  $60^\circ\text{C}/\text{min}$ , luego  $T_1 = 300^\circ\text{C}$ ,  $t = 4$  min]. La HPLC se realizó en un AGILENT 1100 LC/MSD con un espectrómetro de masas Agilent 1100 SL (ionización por electropulverización, ES) eluyendo con ácido trifluoroacético al 0.1 % en  $\text{H}_2\text{O}$  y ácido trifluoroacético al 0.05 % en  $\text{CH}_3\text{CN}$ . La espectrometría de masas de

alta resolución se realizó en un instrumento Agilent ES-TOF. Se usaron placas de gel de sílice MERCK F-254 prerrevestidas para cromatografía analítica en capa fina (TLC) y se visualizaron con luz UV de onda corta o mediante tinción con permanganato de potasio. La cromatografía en columna se llevó a cabo empleando EMD (Merck) Silica Gel 60 (40-63 µm). Todos los materiales de partida se adquirieron de las empresas químicas Alfa Aesar, Aldrich, Acros, AKScientific, Fisher, Lancaster o TCI y se utilizaron tal como se recibieron. Los disolventes se adquirieron de las empresas químicas Aldrich, Fisher o Acros y se utilizaron tal como se recibieron (no se emplearon prácticas de secado, destilación o manipulación especiales adicionales).

5

Ejemplo 1 (C). Reacciones que ilustran las propiedades de los fluoruros de sulfonilo frente a otros haluros de sulfonilo.

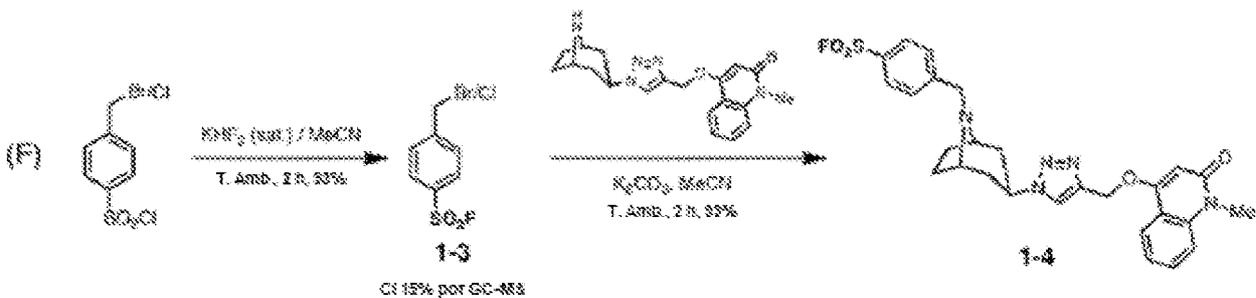


10 Cloruro de 3-(fluorosulfonyl)benzoilo(1-1). Se disolvió ácido 3-(fluorosulfonyl)benzoico (2.1 g; 10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) a temperatura ambiente y se añadió cloruro de oxalilo (40 ml de solución 1 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2 equiv.) A 0 °C, seguido de adición lenta de DMF (0.2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6-8 horas. Después de ese tiempo, el disolvente y los volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria para dar cloruro de 3-(fluorosulfonyl)benzoilo como un aceite amarillo, que se utilizó directamente en el siguiente paso.

15 3-((3-etinilfenil)carbamoyl)benzeno-1-sulfonilfluoruro(1-2). Después de enfriar a 0 °C en un baño de hielo, se trató una solución del compuesto 1-1 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) con 3-etinilanilina (1.2 g, 10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), seguido de la adición lenta de Et<sub>3</sub>N. (1.5 ml, 11 mmol, 1.1 equiv). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se controló mediante TLC. Después de ese tiempo, la reacción se lavó dos veces con HCl 1 N, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: EtOAc 3: 1, R<sub>f</sub> 0.35) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 95 % (2.85 g para 2 etapas). pf 155-157 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.60 (s, 1H), 8.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.33 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 3.50 (s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.8, 139.7, 138.0, 136.0, 134.7 (d, J = 25 Hz), 132.2, 131.6, 130.0, 129.3, 128.7, 125.3, 124.3, 122.5, 84.0, 78.9; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +64.7; ESI-MS (m/z): 304 [MH]<sup>+</sup>.

20

25



Se obtuvo 4-(bromometil)benzeno-1-sulfonilfluoruro(1-3) con un rendimiento del 93 % como un sólido blanco (0.9 g). El análisis por GC-MS reveló la contaminación del compuesto del título con el 15 % del análogo de cloro (fluoruro de 4-(clorometil)benzeno-1-sulfonilo). Esta mezcla se utilizó en el siguiente paso sin purificación.

30 4 - (((1R, 3S, 5S)-3-(4-(((1-Metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-il)oxi)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-il)metil)benzeno-1-sulfonilfluoruro(1-4).

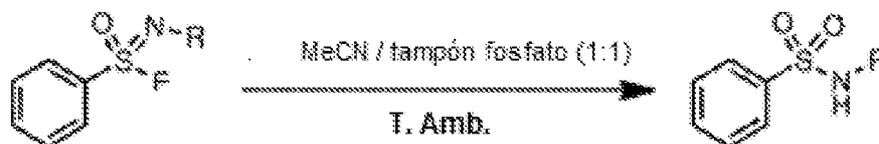
Fluoruro de 4-(bromometil)benzeno-1-sulfonilo bruto (51 mg; 0.2 mmol) y la amina 3-triazolil-8-azabicyclo[3.2.1]octano (véase Grimster, N.P.; Stump, B.; Fotsing, J. R.; Weide, T.; Talley, T. T.; Yamauchi, J. G.; Nemezc, A.; Kim, C.; Ho, K.-Y.; Sharpless, K.B. J Am Chem Soc 2012, 134, 6732-6740). (73 mg; 0.2 mmol) se mezclaron en CH<sub>3</sub>CN (1 ml) a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de potasio (30 mg; 1.1 equiv). Y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, monitorizada por LC-MS. Una vez completada, la mezcla de reacción se concentró mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/MeOH 6/1), dando el producto deseado como un aceite amarillo (99 mg, 93 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.28 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.95 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.34 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 2.22-2.19 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.84 (d, J = 12.0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz,

35

40

CD<sub>3</sub>OD) δ 165.4, 163.2, 150.0, 143.0, 140.6, 132.8, 132.5 (d, *J* = 25 Hz), 131.1, 129.5, 124.5, 124.2, 123.3, 117.3, 115.7.97.6.63.1.60.4.56.1, 54.9, 38.7, 29.7, 27.2; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ +64.6; ESI-MS (*m/z*): 538 [MH]<sup>+</sup>

Ejemplo 1 (D). Demostración de la estabilidad hidrolítica de los fluoruros de sulfonimidoilo.



- 5 Se disolvió fluoruro de sulfonimidoilo (1 mmol) en acetonitrilo (0.1 M), se diluyó con la misma cantidad de tampón para iniciar el proceso de hidrólisis y se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Se tomaron alícuotas en períodos de tiempo y se analizó la composición de la mezcla por espectrometría de masas. La figura 19 muestra la pérdida de fluoruro inicial en función del tiempo.

Ejemplo 1 (E). Fluoruros de sulfonilo elaborados con bifluoruro de potasio (ver FIGURA 19).

- 10 Procedimiento representativo para la síntesis de fluoruros de sulfonilo utilizando KHF<sub>2</sub> acuoso saturado y CH<sub>3</sub>CN 4-Bromobenceno-1-sulfonilfluoruro (5-1).

Se disolvió KHF<sub>2</sub> (71 g; 2.3 equiv). En H<sub>2</sub>O (200 ml) para preparar una solución saturada (reacción endotérmica), que se trató con una solución de cloruro de 4-bromobenceno-1-sulfonilo (100 g, 1 equiv) en acetonitrilo (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se controló por GC-MS. Pasado ese tiempo, la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se recogió la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso al 10 % (2x), cloruro de sodio saturado (1x), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación rotatoria para dar el producto deseado como un sólido blanco (91.5 g, rendimiento del 98 %). pf 63-64 °C. <sup>1</sup>H RMN: (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (dd, *J* = 9.2Hz, 2Hz, 2H), 7.78 (dd, *J* = 9.2Hz, 2Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN: (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 133.1, 131.9 (d, *J* = 25.5Hz), 131.3, 129.8; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +65.9; GCMS: 4.68 min; EI (*m/z*): 240/238 [M]<sup>+</sup>.

Ninguno de los compuestos de fluoruro de sulfonilo preparados mediante este procedimiento requirió purificación adicional.

25 Fluoruro de 2-bromobenceno-1-sulfonilo (5-2): cristales de color amarillo claro (1.1 g, rendimiento del 97 %). pf 48-49 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.12 (dd, *J* = 7.2Hz, 2.4Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.2Hz, 1.6Hz, 1H), 7.56 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.1, 135.9, 133.8 (d, *J* = 23.9Hz), 132.0, 127.9, 121.0; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +57.4; GC-MS (*t<sub>R</sub>*): 34.8 min; EI-MS (*m/z*): 240/238 [M]<sup>+</sup>.

30 Fluoruro de 2-metilbenceno-1-sulfonilo (5-3): aceite incoloro (1.54 g, 90 % de rendimiento). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.64-7.60(m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 2.68 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.0, 135.4, 132.9, 132.3 (d, *J* = 22.2Hz), 130.0, 126.7, 20.2; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +59.8; GC-MS (*t<sub>R</sub>*): 4.1 min; EI-MS (*m/z*): 174 [M]<sup>+</sup>.

Ácido 4-(fluorosulfonil)benzoico (5-4): sólido blanco (6.9 g, rendimiento del 90 %) preparado mediante el procedimiento anterior usando THF en lugar de acetonitrilo. pf 273-274 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 8.21-8.18 (m, 2H), 8.07-8.03 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 167.3, 138.9, 137.6 (d, *J* = 25.3Hz), 132.0, 129.7; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ +64.2; EIMS (*m/z*): 205 [M]<sup>+</sup>.

35 Ácido 3-(fluorosulfonil)benzoico (5-5): sólido blanco (19.5 g, rendimiento del 96 %) preparado mediante el procedimiento anterior usando THF en lugar de acetonitrilo. pf 152-154 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 8Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ 166.9, 137.7, 134.7 (d, *J* = 25.3Hz), 134.2, 133.2, 131.7, 130.3; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD-d<sub>4</sub>) δ +64.5; EI-MS (*m/z*): 205 [M]<sup>+</sup>.

40 Fluoruro de 4-nitrobenceno-1-sulfonilo (5-6): sólido blanco (22.6 g, rendimiento del 97 %). pf 75-76 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (d, *J* = 8Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 8Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.9, 138.4 (d, *J* = 27.3Hz), 130.1, 125.0; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +66.0; GC-MS (*t<sub>R</sub>*): 4.9 min; EI-MS (*m/z*): 205 [M]<sup>+</sup>.

45 Fluoruro de 3-nitrobenceno-1-sulfonilo (5-7): sólido blanco (22.3 g, rendimiento del 97 %). pf 42-43 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.86 (t, *J* = 2.4Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 8Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.93 (t, *J* = 8Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.4, 134.9 (d, *J* = 28.3Hz), 133.8, 131.4, 130.0, 123.9; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +65.9; GC-MS (*t<sub>R</sub>*): 4.85 min; EI-MS (*m/z*): 205 [M]<sup>+</sup>.

Fluoruro de 2-nitrobenceno-1-sulfonilo (5-8): sólido amarillo (2.1 g, rendimiento del 98 %). pf 55-57 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23 (dd, *J* = 8Hz, 1.6Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 8Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 8Hz, 1.6Hz, 1H), 7.88 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.7, 133.4, 131.7, 126.8 (d, *J* = 28.6Hz), 125.8; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +64.5; GC-MS (*t<sub>R</sub>*): 5.2 min; EI-MS (*m/z*): 205 [M]<sup>+</sup>.

- Difluoruro de benceno-1,2-disulfonilo (5-9): sólido blanco (0.87 g, rendimiento del 100 %). pf 126-128 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (dd, *J* = 5.6Hz, 3.2Hz, 2H), 8.07 (dd, *J* = 6Hz, 3.2Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 136.1, 133.5, 132.2 (d, *J* = 28.7Hz); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +65.3; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5.15 min; EI-MS (m/z): 242 [M]<sup>+</sup>.
- 5 Fluoruro de 4-yodobenceno-1-sulfonilo (5-10): sólido blanco (1.4 g, 92 % de rendimiento). pf 84-85 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.8Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 139.03, 132.5 (d, *J* = 25.5Hz), 129.4, 104; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +65.6; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5.0 min; EI-MS (m/z): 286 [M]<sup>+</sup>.
- 10 Fluoruro de 2-cianobenceno-1-sulfonilo (5-11): sólido blanco (0.97 g, rendimiento del 97 %). pf 87-89 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.23-8.21 (m, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.98-7.92(m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 135.8, 135.7, 134.7(d, *J* = 26.5Hz), 133.6, 130.8, 114.1, 111.5; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +64.0; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5.0 min; EI-MS (m/z): 185 [M]<sup>+</sup>
- 15 Fluoruro de 4- (trifluorometil)benceno-1-sulfonilo (5-12): sólido cristalino blanco (1.0 g, rendimiento del 98 %). pf 68-69 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 8.4Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.0 (q, *J* = 33.5 Hz), 136.4 (d, *J* = 26.7Hz), 129.1, 126.9 (q, *J* = 3.7Hz), 122.7(q, *J* = 271.7Hz); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +65.4, - 64.0; GC-MS (t<sub>R</sub>): 3.7 min; EI-MS (m/z): 228 [M]<sup>+</sup>
- 20 Fluoruro de 2,4-dimetoxibenceno-1-sulfonilo (5-13): sólido blanco (2 g, rendimiento del 94 %). pf 108-109 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 (d, *J* = 3.2Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 9.2Hz, 3.2Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.81 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.9, 152.2, 123.6, 121.3(d, *J* = 23.3Hz), 114.9, 114.3, 56.9, 56.1; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +58.6; GC-MS (t<sub>R</sub>): 6.0 min; EI-MS (m/z): 236 [M]<sup>+</sup>.
- 25 3-(4-(fluorosulfonil)fenil)acrilato de (E)-metilo (5-14): sólido blanco (0.3 g, rendimiento del 93 %). pf 138-139 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.69(d, *J* = 16Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 16Hz, 1H), 3.83(s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.2, 141.6, 141.4, 133.6 (d, *J* = 25.1Hz), 129.0, 128.7, 122.8, 52.8; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +65.6; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5.9 min; EI-MS (m/z): 244 [M]<sup>+</sup>.
- 30 Fluoruro de 2,4,6-triisopropilbenceno-1-sulfonilo (5-15): sólido blanco (0.6 g, rendimiento del 100 %). pf 67-68 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (s, 2H), 3.96 (dq, *J* = 6.8Hz, 2.4Hz, 2H), 2.95 (q, *J* = 6.8Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.8Hz, 12H), 1.27 (d, *J* = 6.8Hz, 6H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.3, 150.7, 128.0 (d, *J* = 18.4Hz), 124.0, 34.4, 30.1, 24.5, 23.4; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +72.2; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5.7 min; EI-MS (m/z): 286 [M]<sup>+</sup>.
- 35 Fluoruro de fenilmetanosulfonilo (PMSF) (5-16): sólido blanco (1.7 g, rendimiento del 98 %). pf 93-94 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46-7.44 (m, 5H), 4.59 (d, *J* = 4Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 130.8, 130.0, 129.4, 125.6, 56.9 (d, *J* = 17.2Hz); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +50.5; GC-MS (t<sub>R</sub>): 4.5 min; EI-MS (m/z): 174 [M]<sup>+</sup>.
- 40 Fluoruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (5-17): aceite amarillo claro (3.27 g, rendimiento del 98 %) preparado mediante el procedimiento anterior, pero omitiendo el acetonitrilo (la reacción se realizó en suspensión sobre agua). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.70 (t, *J* = 6.4Hz, 2H), 3.58 (dt, *J* = 4.8Hz, 7.6Hz, 2H), 2.40 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 48.0 (d, *J* = 17.7Hz), 41.6, 26.4; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +53.9; GC-MS (t<sub>R</sub>): 3.7 min; EI-MS (m/z): 160 [M]<sup>+</sup>.
- 45 Fluoruro de ((1R,4R)-7,7-dimetil-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-il)metanosulfonilo (5-18): cristales incoloros (1.2 g, rendimiento del 94 %). pf 78-80 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.82 (dd, *J* = 15.2Hz, 2.8Hz, 1H), 3.29 (dd, *J* = 15.2Hz, 2.8Hz, 1H), 2.45-2.29 (m, 2H), 2.16 (t, *J* = 4.4Hz, 1H), 2.07(m, 1H), 1.98 (d, *J* = 18.8Hz, 1H), 1.73(m, 1H), 1.48(m, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.90 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 213.0, 57.7, 48.3, 48.1 (d, *J* = 19.4Hz), 42.8, 42.2, 26.7, 25.1, 19.5; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +63.7; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5.34 min; EI-MS (m/z): 234 [M]<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 1 (F). Fluoruros de sulfonilo hechos de ácidos sulfónicos.



Procedimiento representativo para la síntesis de fluoruro de 3-azidopropano-1-sulfonilo (6-1). Se obtuvo 3-azidopropano-1-sulfonato de sodio como un sólido blanco (16.25 g, rendimiento del 87 %) de acuerdo con el procedimiento de Kong, X., et al. US 2008/0146642 A1.

- 45 Se suspendió 3-azidopropano-1-sulfonato de sodio (9.35 g, 50 mmol) en trifluorometilbenceno (20 ml, 2.5 M). Se añadió cloruro de oxalilo (4.3 ml; 50 mmol) a la mezcla de reacción a 0 °C, seguido de 5 gotas de DMF. La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera seca (nitrógeno o un tubo de secado empacado con desecante). Después, la mezcla de reacción se añadió a una solución acuosa saturada fría de KHF<sub>2</sub> (aproximadamente 4.5 M, 2.5 equiv) en una botella de plástico y la suspensión bifásica se agitó a temperatura ambiente. El análisis de GC-MS después de cinco horas mostró una conversión completa y la mezcla se filtró en un

embudo de decantación usando un disolvente orgánico adicional para lavar el material sólido. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La fase acuosa separada se volvió a extraer con trifluorometilbenceno y la fase orgánica se secó y se combinó con la solución orgánica primaria. Dado que el fluoruro de 3-azidopropano-1-sulfonilo es un compuesto volátil, la solución se almacenó y se usó como solución madre.

La concentración de fluoruro de sulfonilo se estableció en 16 % en peso mediante RMN<sup>1</sup> H cuantitativa frente al disolvente, consistente con un rendimiento cuantitativo. El procedimiento análogo se realizó usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.5 M en MeCN como disolvente, una concentración 1 M de 3-azidopropano-1-sulfonato (escala de 25 mmol) y 1.5 equiv. de cloruro de oxalilo dio el fluoruro de sulfonilo 6-1 con un rendimiento del 87 % (solución madre al 23 % en peso) medido por integración de <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.51 - 3.45 (m, 2H), 2.19 (dq, *J* = 8.8, 6.4 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 48.9, 48.1 (d, *J* = 17.6 Hz), 23.5; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.7; R<sub>f</sub> (9:1 hexane:EtOAc): 0.22; GC (t<sub>R</sub>): 3.8 min; EI-MS (m/z): 139 [M-28]<sup>+</sup>.

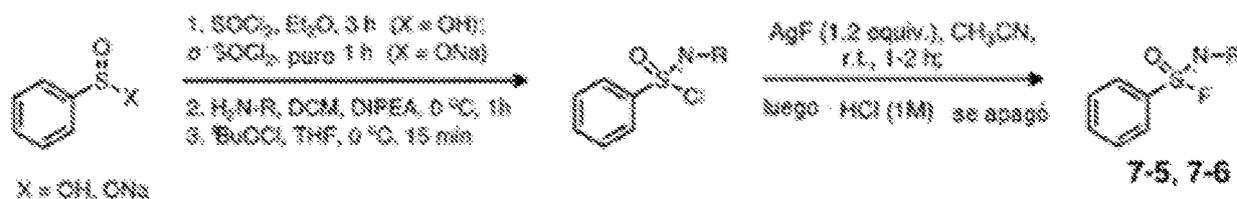
Fluoruro de 3-azidobutano-1-sulfonilo (6-2). Se obtuvo 3-azidobutano-1-sulfonato de sodio como un sólido blanco (21.6 g, rendimiento del 90 %) de acuerdo con el procedimiento de Kong, X., et al. US 2008/0146642 A1. Aquí, el método anterior en trifluorometilbenceno dio un rendimiento del 74 % de 6-2, mientras que la reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.5 M en MeCN proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 92 % (solución madre al 30 % en peso). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.45 - 3.40 (m, 2H), 3.38 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.17 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.72 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 50.5, 50.3 (d, *J* = 17.1 Hz), 27.1, 21.1; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.2; R<sub>f</sub> (9:1 hexane:EtOAc): 0.28; GC (t<sub>R</sub>): 5.0 min; EI-MS (m/z): 153 [M-28]<sup>+</sup>.

Fluoruro de pent-4-in-1-sulfonilo (6-3). Se calentaron cloruro de pent-4-ino-1 (0.2 mol) y Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (0.2 mol) en agua (200 ml) a 95 °C durante 16 h. La solución se concentró y se secó al vacío para proporcionar una mezcla de pent-4-in-1-sulfonato de sodio y NaCl. Este material se usó en el procedimiento anterior sin purificación adicional. La reacción en trifluorometilbenceno (escala de 25 mmol) dio un rendimiento del 50 % (tres etapas de pent-4-in-1-cloruro) del cloruro de sulfonilo (como una solución madre al 5.3 % en peso), mientras que la reacción en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 0.5 M en MeCN proporcionó el producto deseado, 6-3, con un rendimiento del 60 % (tres etapas, solución al 27 % en peso). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.63 - 3.56 (m, 2H), 2.48 (td, *J* = 6.7, 2.6 Hz, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 80.8, 70.8, 49.5 (d, *J* = 17.6 Hz), 22.6, 16.8; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 53.4; R<sub>f</sub> (9:1 hexano: EtOAc): 0.30.

Fluoruro de 4-(3-bromopropil)benceno-1-sulfonilo (6-4). Se enfrió una solución de 3-bromopropil)benceno (1.1 g) en CHCl<sub>3</sub> (10 ml) a 0 °C en un baño de hielo y se trató con ácido clorosulfúrico (2.2 ml, 6 equiv) lentamente mediante una jeringa con enfriamiento continuo. Después de 30 min, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en una mezcla de agua helada (100 g) y el cloruro de sulfonilo bruto se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El cloruro de sulfonilo bruto resultante se disolvió en acetonitrilo (10 ml) y se trató con KHF<sub>2</sub> acuoso saturado (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, controlando por GC-MS. Una vez completado, el fluoruro de sulfonilo se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron para dar 6-4 como un aceite amarillo (1.4 g, rendimiento del 90 % en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.20 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.7, 130.8 (d, *J* = 25 Hz), 129.9, 128.7, 34.0, 33.4, 32.4; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ +65.8; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5.8 min; EI-MS (m/z): 280 [M]<sup>+</sup>.

Fluoruro de 4-hidroxibenceno-1-sulfonilo (6-5). Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 4-hidroxibencenosulfonato (2.56 g). Se añadió cloruro de tionilo (10 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 6 horas. La mayor parte del exceso de cloruro de tionilo se eliminó por destilación y las últimas trazas se eliminaron mediante la adición de tolueno (10 ml) y evaporación rotatoria. El cloruro de sulfonilo bruto resultante (un aceite amarillo) se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (20 ml) y se trató con KHF<sub>2</sub> acuoso saturado (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se controló mediante GC-MS. Una vez completado, el fluoruro de sulfonilo se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El producto deseado se obtuvo en forma de cristales incoloros (1.84 g, rendimiento del 80 % en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.7, 131.2, 123.2 (d, *J* = 23 Hz), 116.7; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +66.8; ESI-MS (m/z): 177 [MH]<sup>+</sup>.

Ejemplo 1 (G). Fluoruros de sulfonimidoilo preparados a partir de los correspondientes cloruros.



Procedimiento general: El cloruro de sulfonimidoilo de partida se disolvió en acetonitrilo (0.33 M) y se añadió un volumen igual de KHF<sub>2</sub> acuoso saturado con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Una vez completada (controlada por LC-MS o GC), la capa de acetonitrilo se separó, se secó sobre

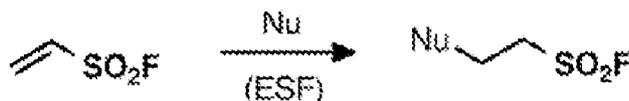


de 2-cloroetano-1-sulfonilo como un aceite amarillo claro. El resto del producto se extrajo de la capa acuosa de  $\text{KHF}_2$  con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml). Este extracto orgánico se lavó con salmuera, se concentró y se combinó con el primer lote de producto.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.94-3.90 (m, 2H), 3.83-3.78 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  52.5 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ ), 35.0;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +57.2; GC-MS ( $t_R$ ): 2.3 min; EI-MS (m/z): 146  $[\text{M}]^+$ .

- 5 La solución de bifluoruro recuperada (que ahora contiene una mezcla de  $\text{KH}_2\text{F}_3$  y  $\text{KCl}$ ) se recargó añadiendo 1 equivalente de solución de  $\text{KF}$ . La reacción anterior se repitió usando esta solución a una escala de 0.5 moles, proporcionando fluoruro de 2-cloroetanosulfonilo con un rendimiento del 100 %. Dos ciclos de recarga/reacción más a la misma escala dieron cada uno un rendimiento del 98 %.

- 10 Fluoruro de etenosulfonilo (ESF). Se colocó un matraz de fondo redondo de 2 bocas de 1 l equipado con una barra de agitación y un termómetro interno en un baño de agua helada. El matraz de reacción se cargó con agua helada (0.4 l) y fluoruro de 2-cloroetano-1-sulfonilo (232.5 g; 1.59 mol; 1 equiv.). Se añadió en porciones  $\text{MgO}$  (35.3 g; 0.875 mol; 0.55 equiv.) A la mezcla de reacción vigorosamente agitada, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de  $35^\circ\text{C}$ , siendo la temperatura óptima de aproximadamente  $25^\circ\text{C}$ . (Las temperaturas más altas dan como resultado una disminución de los rendimientos, las temperaturas de reacción más bajas ralentizan demasiado la reacción).
- 15 Después de añadir la porción final de  $\text{MgO}$ , la mezcla de reacción se agitó durante 2-3 horas más. Una vez completado (controlado por GC, RMN), la capa inferior de ESF puro se eliminó en un embudo de decantación. El producto se secó agitando con  $\text{MgSO}_4$  durante 20 min y se filtró dando 125.7 g de ESF puro (rendimiento del 72 %), que se almacenó en una botella de plástico. El resto del producto (aproximadamente 2.3 g) se extrajo de la capa acuosa con diclorometano (150 ml) y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La solución resultante se puede utilizar como solución madre o se puede concentrar al vacío a baja presión para dar ESF puro.
- 20

Ejemplo 1 (I). Decoraciones ESF de nucleófilos de nitrógeno, oxígeno y carbono.



- 25 Sección A: ácido (S)-1-(2-(fluorosulfonil)etil)pirrolidin-2-carboxílico (10-1). Se suspendió prolina (5 g; 43 mmol) en  $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$  95: 5 (100 ml) y se trató con ESF (4 ml, 44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas. Una vez completada, la solución amarilla se concentró y se secó al vacío para dar el producto como un sólido blanco (9.45 g, rendimiento del 97 %).  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  4.18 - 4.03 (m, 2H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 3.25 (dt,  $J = 13.6, 7.0$  Hz, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.77 - 1.67 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.4, 64.2, 51.9, 48.9 (d,  $J = 11.5$  Hz), 28.7, 23.0;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +57.6; ESI-MS (m/z): 226  $[\text{MH}]^+$ .

- 30 (7R)-7-((R)-2-(Bis(2-(fluorosulfonil)etil)amonio)-2-(4-hidroxiifenil)acetamido)--metil-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-eno-2-carboxilato (10-2). Se suspendió cefadroxil (363 mg; 1 mmol) en  $\text{EtOH}$  absoluto (2 ml) y se trató con ESF (0.2 ml; 2.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante la noche. La solución amarilla resultante se concentró mediante evaporación rotatoria y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (90: 10: 3 a 90: 10: 6  $\text{EtOAc}:\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ ) para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (0.5 g, rendimiento del 86 %). pf  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9.56 (bs, 1H), 9.00 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.70 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 5.59 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.13-4.06 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.46 (d,  $J = 16$  Hz, 1H), 3.23-3.18 (m, 3H), 3.06-2.99 (m, 2H), 1.94 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  172.0, 163.7, 157.7, 130.3, 126.5, 115.6, 66.5, 58.8, 57.4, 49.3 (d,  $J = 10$  Hz), 45.1, 29.3, 19.8;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  +57.9;  $R_f$  ( $\text{EtOAc}/\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O} - 90/10/6$ ): 0.41; ESI-MS (m/z): 606  $[\text{MNa}]^+$ .

- 40 Sección B: Procedimiento general para la reacción de aminas primarias y secundarias con ESF (adaptado de Krutak, J. J.; Burpitt, R. D.; Moore, W. H.; Hyatt, J. A. J. *Org. Chem.* 1979, 44, 3847-3858). La amina de partida (1 equiv.) se disolvió en disolvente orgánico (normalmente  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o THF, 0.1-0.5 M en sustrato) y se trató con ESF (1-2.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varios minutos a varias horas, controlando la conversión mediante LC-MS. Una vez completado, el disolvente y el exceso de ESF se eliminaron mediante evaporación rotatoria y se secaron al vacío, proporcionando normalmente un producto limpio. Cuando se menciona la purificación por cromatografía en columna, se hizo para eliminar trazas de impurezas.
- 45

- 50 Fluoruro de 2,2'-((2-(1H-indol-3-il)etil)azanedil)dietanosulfonilo (10-3). Reacción en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; el producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna ultrarrápida (9: 1 a 6: 4 de hexano:  $\text{EtOAc}$ ) para obtener 11-3 en forma de un aceite amarillo (1.9 g, rendimiento del 100 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04 (s, 1H), 7.57 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.23 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.01 (br s, 1H), 3.48 - 3.39 (m, 4H), 3.15 - 3.05 (m, 4H), 2.96 - 2.89 (m, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  136.3, 127.1, 122.3, 122.2, 122.1, 119.6, 118.5, 113.0, 111.5, 54.2, 49.4 (d,  $J = 13.2$  Hz), 47.9, 23.3;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +57.9;  $R_f$  (7:3 hexano:  $\text{EtOAc}$ ): 0.27; ESI-MS (m/z): 381  $[\text{MH}]^+$ .

- 55 Fluoruro de 2,2'-((furan-2-ilmetil)azanedil)dietanosulfonilo (10-4). Reacción en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.33 M) en presencia de 2 equivalentes de ESF. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (95: 5 a 7: 3 de hexano:  $\text{EtOAc}$ ) para dar 11-4 en forma de un aceite amarillo (1.6 g, rendimiento del 99 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (dd,  $J =$

1.9, 0.8 Hz, 1H), 6.37 (dd,  $J = 3.2$ , 1.9 Hz, 1H), 6.28 (dd,  $J = 3.2$ , 0.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.53 (td,  $J = 6.9$ , 3.6 Hz, 4H), 3.16 (td,  $J = 7.0$ , 1.2 Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149.9, 143.1, 110.7, 110.1, 49.6, 49.4 (d,  $J = 11.1$  Hz), 47.9;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +57.9;  $R_f$  (7:3 hexano: EtOAc): 0.47; ESI-MS (m/z): 340 [MNa] $^+$ .

5 Fluoruro de 2-((4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil)amino)etanosulfonilo (10-5). Reacción en DMF (0.38 g de sustrato, 2 mmol) y ESF (0.2 ml, 1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche y se controló mediante LC-MS. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se concentró mediante evaporación rotatoria y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar un sólido beige (570 mg, rendimiento del 95 %).  $\text{pf}$  188-189 °C.  $R_f$  (EtOAc): 0.2.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.08 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 6.61 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 5.96 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 4.07 (dd,  $J = 12$ , 4Hz, 2H), 3.59 (dd,  $J = 12$ , 4Hz, 2H), 3.47 (t,  $J = 4$ Hz, 2H), 2.31 (t,  $J = 4$ Hz, 2H), 1.80 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  168.6, 145.5, 133.3 127.1, 112.1, 51.3, 49.7 (d,  $J = 10$  Hz), 37.6, 32.5, 23.1, 21.0;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  +58.4; ESI-MS (m/z): 301 [MH] $^+$ .

15 Fluoruro de 2-(1-((1S,2S)-2-Hidroxiclohexil)-2-(4-metilbenzoi)-hidrazinil) etanosulfonilo (10-6). Reacción en THF con sustrato (0.5 g, 2 mmol) y ESF (0.2 ml, 1.1 equiv.). Dando un sólido cristalino blanco ( $\text{pf}$  174-176 °C) con rendimiento cuantitativo (0.712 g).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 3H), 7.18 (s, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.57 - 3.50 (m, 2H), 3.26 (ddd,  $J = 11.0$ , 9.4, 4.6 Hz, 1H), 2.66 (ddd,  $J = 11.4$ , 9.3, 3.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 1.91 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.40 - 1.13 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 143.5, 129.7, 129.1, 127.3, 72.0, 70.4, 49.9 (d,  $J = 15.3$  Hz), 49.8, 33.0, 25.0, 24.2, 24.1, 21.7;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +56.8; ESI-MS (m/z): 359 [MH] $^+$ .

20 Cloruro de 4-(3-carboxi-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-7-il)-1-(2-(fluorosulfonil)etil)piperazin-1-io (10-7). Se trató una suspensión del material de partida (sal de HCl) en DMF (0.5 M en sustrato) con 4 equivalentes de ESF y la mezcla de reacción se agitó a 50° C durante la noche. El producto se recogió como un precipitado blanco por filtración, se lavó con hexanos y se secó (4.2 g, rendimiento del 88 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, TFA- $d_1$ )  $\delta$  9.35 (s, 1H), 8.28 (d,  $J = 12$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 4.34-4.29 (m, 4H), 4.14-4.11 (m, 3H), 4.04 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 3.91 (t,  $J = 12$  Hz, 2H), 3.69 (t,  $J = 12$ Hz, 2H), 1.6 9(d,  $J = 8$  Hz, 2H), 1.44 (d,  $J = 4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  con Py- $d_5$ )  $\delta$  176.5, 166.1, 153.1 (d,  $J = 250.0$  Hz), 147.8, 145.0 (d,  $J = 10.1$  Hz), 139.0, 118.8 (d,  $J = 7.8$  Hz), 111.0 (d,  $J = 22.7$  z), 106.9, 106.3 (d,  $J = 3.2$  Hz), 51.7, 50.9, 49.2 (d,  $J = 4.6$  Hz), 48.1 (d,  $J = 11.5$  Hz), 35.7, 7.5;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$  con Py $d_5$ )  $\delta$  +59.3, -121.4; ESI-MS (m/z): 442 [MH] $^+$ .

30 Fluoruro de 2-(4-(2-clorodibenzo [b,f][1,4] oxazepin-1-il)piperazin-1-il) etanosulfonilo (10-8). Reacción en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  con la amina de partida (314 mg, 1 mmol) y ESF (0.1 ml, 1.1 equiv.), dando el producto deseado como un sólido blanco (420 mg, rendimiento cuantitativo).  $\text{pf}$  158-159 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Acetona - $d_6$ )  $\delta$  7.57 (dd,  $J = 8$ , 4Hz, 1H), 7.46 (d,  $J = 4$ Hz, 1H), 7.37 (d,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 7.12-7.07 (m, 2H), 7.03-6.98 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.07 (m, 2H), 2.79 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMa (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.3, 158.7, 151.9, 139.8, 134.4, 132.8, 130.3, 129.0, 127.1, 125.9, 124.9, 124.8, 122.8, 120.2, 52.4, 51.2, 48.7 (d,  $J = 15$ Hz), 47.2;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +57.5; ESI-MS (m/z): 424 [MH] $^+$ .

35 Fluoruro de 2-(2-metil-4-nitro-1H-imidazol-1-il)etanosulfonilo (10-9). Reacción en THF con imidazol de partida (38 mg, 0.3 mmol) y ESF (0.03 ml; 1.1 equiv.), Dando un sólido cristalino blanco. Se realizó una purificación adicional mediante cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado (65 mg, 91 % de rendimiento).  $\text{pf}$  164-165 °C.  $R_f$  (EtOAc): 0.60;  $^1\text{H}$  rnm (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  8.23 (s, 1H), 4.81 (t,  $J = 8$  Hz, 2H), 4.53 (q,  $J = 8$  Hz, 2H), 2.50 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$  206.3, 146.3, 121.7, 50.6 (d,  $J = 16.2$  Hz), 41.7, 12.9;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz, Acetona - $d_6$ )  $\delta$  +56.8; ESI-MS (m/z): 238 [MH] $^+$ .

45 Sección C: Procedimiento general para la reacción de ESF con sulfonamidas y alcoholes. El material de partida (1 equiv.) y trifetilfosfina (0.1 equiv) Se disolvieron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.33 M en sustrato) y se trataron con ESF (1-2.5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, controlando la conversión mediante LC-MS, GC-MS o TLC según fuera apropiado. Una vez completado, el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el exceso de ESF se eliminaron mediante evaporación rotatoria y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en una columna corta de gel de sílice.

50 Se obtuvo fluoruro de 2-(4-metil-N-(prop-2-in-1-il)fenilsulfonamido)etanosulfonilo (10-10) como un sólido blanco (251 mg, 78 % de rendimiento).  $R_f$  (hexano: EtOAc 5: 1): 0.25;  $\text{pf}$  125-126 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.35 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 4.15 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.8, 134.5, 130.1, 127.9, 76.2, 75.0, 50.4 (d,  $J = 16.0$  Hz), 41.9, 38.8, 21.8;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  55.9; ESI-MS (m/z): 320 [MH] $^+$ .

55 Se obtuvo fluoruro de 2,2'-(((4-(3-fenil-5-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)fenil)sulfonil)azanodil)-dietanosulfonilo (10-11) como un sólido blanco (175 mg, rendimiento del 60 %).  $R_f$  (hexano: EtOAc 5: 1): 0.21;  $\text{pf}$  135-137 °C;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.58 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 4H), 3.71 - 3.66 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.4, 144.8 (d,  $J = 38.3$  Hz), 143.9, 135.7, 130.0, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 117.4 (d,  $J = 336.3$  Hz), 107.2, 50.7, 50.6 (d,  $J = 16.1$  Hz), 45.6;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +59.4, - 62.8; ESI-MS (m/z): 588 [MH] $^+$ .

Se aisló fluoruro de 2-(prop-2-in-1-iloxi)etanosulfonilo (10-12) como un aceite incoloro (2 g, rendimiento del 60 %). Dado que el producto es bastante volátil, la eliminación por evaporación de EtOAc se realizó con cuidado, dejando

una pequeña cantidad de disolvente en la muestra.  $R_f$  (hexano: EtOAc 7: 3): 0.43.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.20 (d,  $J = 4\text{ Hz}$ , 2H), 4.00 (dt,  $J = 4, 8\text{ Hz}$ , 2H), 3.66 (m, 2H), 2.51 (t,  $J = 4\text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  78.3, 75.9, 62.5, 58.6, 51.0 (d,  $J = 17.2\text{ Hz}$ );  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +58.5. EI-MS (m/z): 166  $[\text{M}]^+$ .

5 Sección D: fluoruro de 2,2'-((3-etinilfenil)azanediil)dietanosulfonilo (10-13). (adaptado de Hyatt et al. J. Org. Chem., 1979, 44, 3847-3858) se añadió ESF (1.8 ml, 20 mmol) a anilina (1.17 g, 10 mmol) en ácido acético glacial (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. Una vez completado, el producto bruto se aisló por filtración, se lavó con hexanos y se recrystalizó en  $\text{CCl}_4\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ . El producto deseado se obtuvo en forma de cristales de color marrón claro (2.94 g, 87 % de rendimiento). pf 98-100 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (t,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 1H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 6.85 - 6.82 (m, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 4.01 (t,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 4H), 3.67 - 3.59 (m, 4H), 3.10 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.0, 130.5, 124.3, 124.2, 117.6, 115.0, 83.3, 78.0, 48.3 (d,  $J = 14.4\text{ Hz}$ ), 46.8;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +57.2; ESI-MS (m/z): 338  $[\text{MH}]^+$ .

15 Sección E: fluoruro de 2-(naftalen-2-iloxi)etanosulfonilo (10-14). Se trató 2-naftol (0.29 g; 2 mmol) disuelto en THF (2 ml) con ESF (0.2 ml, 1.1 mmol), seguido de la adición de fluoruro de tetrabutilamonio (0.2 ml de solución 1 M en THF, 10 % en moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después de eliminar el disolvente por evaporación rotatoria, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (95: 5 de hexano: EtOAc) para dar el producto como un sólido blanco (0.42 g, rendimiento del 81 %). pf 70-72 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.82-7.74 (m, 3H), 7.50 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 7.41 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H) 7.19-7.13 (m, 2H), 4.54 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.3 134.2, 130.0, 129.6, 127.8, 126.9, 126.8, 124.4, 118.5, 107.3, 61.0, 50.6 (d,  $J = 17.1\text{ Hz}$ );  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +59.1; GC-MS ( $t_R$ ): 6.56 min; EI-MS (m/z): 254  $[\text{M}]^+$ .

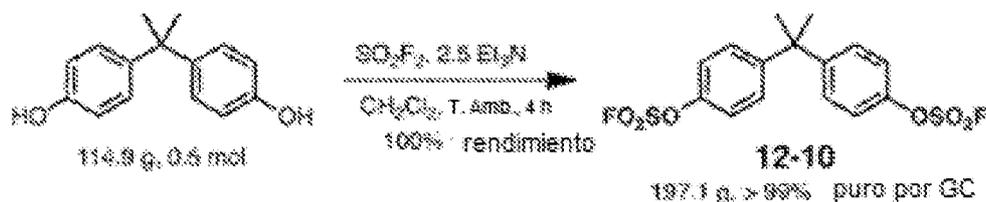
20 Sección F: Procedimiento general para la reacción de ESF con compuestos de 1,3-dicarbonilo. El compuesto de partida (1 equiv.) y la quinina (0.1 equiv.) Se disolvieron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.33 M en sustrato) y se trataron con ESF (1.1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante varias horas, controlando la conversión mediante LC-MS, GC-MS o TLC, según fuera apropiado. Una vez completado, el  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y el exceso de ESF se eliminaron mediante evaporación rotatoria y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna corta (9: 1 a 6: 4 de hexano: EtOAc).

30 Se obtuvo fluoruro de 2-(1-acetil-2-oxociclopentil)etanosulfonilo (10-15) como un sólido blanco (2.23 g, rendimiento del 95 %). pf 76-78 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.47 - 3.31 (m, 4H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.43 (br s, 2H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.07 - 1.96 (m, 4H), 1.81 (dt,  $J = 12.6, 6.5\text{ Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  215.3, 203.5, 65.7, 46.7 (d,  $J = 18.2\text{ Hz}$ ), 38.4, 32.6, 26.9, 26.5, 19.7;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +51.8;  $R_f$  (7:3 hexano: EtOAc): 0.29; EI-MS (m/z): 194  $[\text{M-COMe}]^+$ , 236  $[\text{M}]^+$ .

35 Se obtuvo 1-(2-(fluorosulfonil)etil)-2-oxociclopentano-carboxilato de etilo (10-16) como un sólido blanco (2.4 g, rendimiento del 88 %). pf 36-38.5 °C.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.17 (qq,  $J = 7.2, 3.6\text{ Hz}$ , 2H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 1H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.86 (m, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.1\text{ Hz}$ , 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  213.9, 170.6, 62.2, 57.5, 46.9 (d,  $J = 17.6\text{ Hz}$ ), 38.0, 34.9, 27.3, 19.7, 14.1;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +51.4;  $R_f$  (7:3 hexano: EtOAc): 0.50; EI-MS (m/z): 266  $[\text{M}]^+$ .

40 Se obtuvo fluoruro de 3-ciano-4-oxo-4-(piperidin-1-il)butano-1-sulfonilo (10-17) como un aceite amarillo espeso (2.0 g, rendimiento del 76 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.96 (t,  $J = 8\text{ Hz}$ , 1H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.65-3.51 (m, 2H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.80-1.58 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.5, 115.8, 47.8 (d,  $J = 18.1\text{ Hz}$ ), 47.1, 44.0, 31.8, 25.7, 25.2, 23.9, 23.4;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +53.7;  $R_f$  (7:3 hexano: EtOAc): 0.29; EI-MS (m/z): 262  $[\text{M}]^+$ .

Ejemplo 1 (J). Fluorosulfatos de arilo preparados mediante un procedimiento conveniente con  $\text{SO}_2\text{F}_2$  gaseoso.



45 Sección A. Procedimiento representativo que utiliza trietilamina como base: difluorosulfato de propano-2,2-diilbis (4,1-fenileno) (12-10). Se cargó un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 2 litros con bisfenol-A (114.9 g, 0.5 mol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 l) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (174 ml, 1.25 mol, 2.5 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. A continuación, se selló el matraz de reacción con un tabique, se eliminó la atmósfera por encima de la solución con un vacío suave y se introdujo gas  $\text{SO}_2\text{F}_2$  (fluoruro de sulfurilo, VIKANE) mediante una aguja desde un balón lleno con el gas. Para reacciones a gran escala como esta, se observó fácilmente el agotamiento del fluoruro de sulfurilo del balón y se introdujo más reactivo con un balón nuevo cuando fue necesario. Para reacciones a pequeña escala, se utilizó  $\text{SO}_2\text{F}_2$  en exceso. Estas reacciones pueden seguirse fácilmente mediante TLC.

- La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2-4 horas, controlando por GC-MS y TLC. Una vez completada, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria, el residuo se disolvió en EtOAc (1 l) y la solución se lavó con HCl 1 N (2 x 500 ml) y salmuera (2 x 500 ml). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró. El sólido resultante se secó a alto vacío a 60 °C durante la noche para dar el compuesto deseado como un sólido cristalino blanco con rendimiento cuantitativo (197.1 g, rendimiento del 100 %). pf 48-49 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34-7.32 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 1.72 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.4, 148.2, 128.7, 120.5, 42.9, 28.4, 30.7; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +37.0; GC-MS (t<sub>R</sub>): 7.2 min; EI-MS (m/z): 392 [M]<sup>+</sup>.
- 5 Se aisló el fluorosulfonato de fenilo (12-1) como un aceite incoloro con un rendimiento del 94 % (1.65 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51-7.47(m, 2H), 7.43-7.41 (m, 1H), 7.36-7.34(2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.1, 130.4, 128.6, 120.8; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +37.0; GC-MS (t<sub>R</sub>): 3.85 min; EI-MS (m/z): 176 [M]<sup>+</sup>.
- 10 Se aisló fluorosulfonato de 3-acetamidofenilo (12-2) como un sólido marrón claro (pf 113-114 °C) con un rendimiento del 99 % (2.3 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 2.19 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.4, 150.1, 139.9, 130.4, 119.5, 116.1, 112.5, 24.3; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +37.4; GC-MS (t<sub>R</sub>): 6.0 min; EI-MS (m/z): 233 [M]<sup>+</sup>.
- 15 Se aisló fluorosulfonato de (1,1'-bifenil)-4-ilo (12-3) como un sólido blanco (pf 89-90 °C) con un rendimiento del 99 % (5.0 g). <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.66 (m, 2H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN: (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.4, 141.9, 139.2, 129.0, 128.1, 127.2, 121.1; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +37.1; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5.9 min; EI-MS (m/z): 252 [M]<sup>+</sup>.
- 20 Se aisló fluorosulfonato de 4-nitrofenilo (12-4) como un aceite amarillo con un rendimiento del 95 % (4.2 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (dd, J = 7.2Hz, 2.4Hz, 2H), 7.55 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 153.3, 147.3, 126.1, 122.1; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +38.9; GC-MS (t<sub>R</sub>): 4.9 min; EI-MS (m/z): 221 [M]<sup>+</sup>.
- 25 Se aisló fluorosulfonato de 4-aminofenilo (12-5) como un sólido marrón (pf 41-42 °C) con un rendimiento del 91 % (8.0 g) de acuerdo con el procedimiento general F17 usando 3 equiv. De Et<sub>3</sub>N. <sup>1</sup>HRMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.87 (br s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.9, 142.1, 121.8, 115.6, 115.5; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +35.5; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5.0 min; EI-MS (m/z): 191 [M]<sup>+</sup>.
- Se aisló fluorosulfonato de 2-isopropil-5-metilfenilo (12-6) como un aceite incoloro con un rendimiento del 99 % (2.4 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.29 (d, J = 8Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.28 (q, J = 2.8Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.27 (d, J = 2.4Hz, 3H), 1.25 (d, J = 2.4Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.8, 137.8, 137.4, 129.6, 127.6, 120.9, 26.7, 23.1, 20.8; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +38.9; GC-MS (t<sub>R</sub>): 4.6 min; EI-MS (m/z): 232 [M]<sup>+</sup>.
- 30 Se aisló fluorosulfonato de 3-metoxifenilo (12-7) como un aceite incoloro con un rendimiento del 91 % (0.4 g). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 3.83 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.0, 150.8, 130.8, 114.5, 112.7, 107.0, 55.8; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +37.2; GC-MS (t<sub>R</sub>): 4.5 min; EI-MS (m/z): 206 [M]<sup>+</sup>.
- 35 Se aisló fluorosulfonato de naftalen-2-ilo (12-8) como un sólido blanquecino (pf 34-35 °C) con un rendimiento del 98 % (22.13 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.82 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 9.0, 2.5, 0.9 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.7, 133.5, 132.6, 131.0, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 119.1, 119.0; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 37.2; GC (t<sub>R</sub>): 5.4 min; EI-MS (m/z): 226 [M]<sup>+</sup>.
- 40 Se aisló difluorosulfonato de 1,4-fenileno (12-9) como un sólido marrón claro (pf 92-93 °C) con un rendimiento del 92 % (5.1 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21 (s, 4H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.6, 125.3, 111.7; <sup>19</sup>F RMN (376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +40.6; GC-MS (t<sub>R</sub>): 4.7 min; EI-MS (m/z): 274 [M]<sup>+</sup>.
- Se aisló (E)-Hex-3-eno-3,4-diilbis (4,1-fenileno)difluorosulfonato (12-11) como un sólido blanco (pf 122-123 °C) con un rendimiento del 95 % (0.8 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38-7.36 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 2H), 2.12 (q, J = 7.6Hz, 2H), 0.78 (t, J = 7.6Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.7, 142.6, 138.7, 130.5, 120.6, 28.4, 13.1; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +37.0; GC-MS (t<sub>R</sub>): 7.5 min; EI-MS (m/z): 432 [M]<sup>+</sup>.
- 45 Se aisló fluorosulfato de (E)-2-((2-fluorosulfoxibencilideno)amino)benzeno (12-12) como un sólido gris (pf 78-79 °C) con un rendimiento del 95 % (1.8 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.79 (s, 1H), 8.39 (dd, J = 8.0, 2.0Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 7.35-7.26 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 8.0, 2Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.3, 149.8, 143.6, 143.4, 133.7, 129.7, 129.6, 129.2, 127.9, 122.1, 121.5, 120.2; <sup>19</sup>F RMN (375 Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 40.0, 38.4; GC-MS (t<sub>R</sub>): 6.9 min; EI-MS (m/z): 377 [M]<sup>+</sup>.
- 50 Se aisló difluorosulfonato de (3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-1,1-diil)bis(4,1-fenileno) (12-13) como un sólido blanco (pf 89-91 °C) en 94 % de rendimiento (11.3 g). <sup>1</sup>H RMN: (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.59 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 4H), 7.36-7.33 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.5, 150.2, 49.9, 140.9, 134.8, 130.2, 129.2, 126.6, 125.2, 123.8, 121.3, 89.5; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +37.7; GC-MS (t<sub>R</sub>): 9.9 min; EI-MS (m/z): 482 [M]<sup>+</sup>.

Se aisló trifluorosulfonato de etano-1,1,1-triiltris(benceno-4,1-diil) (12-14) como un sólido blanco (pf 94-95 °C) con un rendimiento cuantitativo (5.6 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.30 (m, 6H), 7.21-7.18 (m, 6H), 2.23 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.6, 148.0, 130.4, 120.8, 52.0, 30.8; <sup>19</sup>F RMN: (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +37.4; GC-MS (t<sub>R</sub>): 9.3 min; EI-MS (m/z): 454 [M-OSO<sub>2</sub>F]<sup>+</sup>.

5 Se aisló fluorosulfonato de (8R, 9S, 13S, 14S, 17R)-17-Etinil-17-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H ciclopenta [a] fenantren-3-ilo (12-15) como un gel incoloro espeso con un rendimiento del 96 % (0.8 g). <sup>1</sup>H RMN (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8Hz, 2.4Hz 1H), 7.03 (d, J = 2.0Hz, 1H), 2.90-2.87 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.38-2.25 (m, 3H), 2.17 (s, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 3H), 1.53-1.36 (m, 4H), 0.89 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.9, 140.9, 139.5, 127.2, 120.5, 117.5, 87.3, 79.6, 74.1, 49.3, 46.9, 43.6, 38.8, 38.6, 32.5, 29.4, 26.6, 26.1, 22.7, 12.5; <sup>19</sup>F RMN (376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +36.8; GC-MS (t<sub>R</sub>): 8.5 min; EI-MS (m/z): 378 [M]<sup>+</sup>.

15 Se aisló 3-(difenilfosforil)fenilfluorosulfonato (12-16) como un aceite amarillo espeso con un rendimiento del 97 % (3.7 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.57 (m, 8H), 7.57 - 7.51 (m, 5H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.41 (m, 8H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.0, 149.8, 136.9, 135.9, 132.6, 132.60, 132.2, 132.1, 132.0, 131.9, 131.5, 131.0, 130.9, 130.5, 128.9, 128.8, 124.5 (d, J = 5.3 Hz), 124.4 (d, J = 3.2 Hz); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 38.0; R<sub>f</sub> (EtOAc): 0.6; ESI-MS (m/z): 377 [MH]<sup>+</sup>.

20 Se aisló fluorosulfonato de 5-cloroquinolin-8-ilo (12-17) como un sólido amarillo pálido (pf 105-107 °C) con un rendimiento del 99 % (6.5 g) siguiendo el procedimiento general F17 con 2 equivalentes de DIPEA. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.09 (dd, J = 4.1, 1.6 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.61 (m, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 152.4, 144.8, 141.0, 133.4, 132.1, 127.9, 125.9, 123.6, 121.4; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 40.5; R<sub>f</sub>(7:3 hexano: EtOAc): 0.67; GC (t<sub>R</sub>): 5.98 min; EI-MS (m/z): 261 [M]<sup>+</sup>.

25 Se aisló fluorosulfonato de 2-oxo-2H-cromen-7-ilo (12-18) como un sólido blanquecino (pf 121-124 °C) con un rendimiento del 98 % (11.9 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.73 (dd, J = 9.7, 0.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J = 8.5, 2.4, 0.9 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 9.7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.3, 154.8, 151.3, 142.2, 129.8, 119.1, 118.1, 117.3, 110.4; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 38.8; GC (t<sub>R</sub>): 5.94 min; EI-MS (m/z): 244 [M]<sup>+</sup>.

30 Se aisló el fluorosulfonato de 4-(2-amino-2-oxoetil)fenilo (12-19) como un sólido blanco (pf 109-110 °C) con un rendimiento del 96 % (11.22 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.38 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.18 (brs, 1H), 5.70 (brs, 1H), 3.58 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.9, 149.3, 135.7, 131.5, 121.4, 42.2; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 37.2; ESI-MS (m/z): 234 [MH]<sup>+</sup>.

35 Se aisló fluorosulfonato de 2-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)-4-metilfenil (12-20) como un aceite incoloro espeso (solidifica al reposar) se aisló en rendimiento del 98 % (4.54 g) siguiendo el procedimiento general utilizando 4 equivalentes de trietilamina. Se realizó una purificación adicional mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 5-20 % en hexano). pf 63-64 °C <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 7.35 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.3, 140.4, 139.6, 132.5, 131.2, 127.9, 127.0, 123.0, 118.7, 21.1; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42.4; R<sub>f</sub> (9:1 hexano:EtOAc): 0.44; ESI-MS (m/z): 308 [MH]<sup>+</sup>.

40 Se aisló fluorosulfonato de benzo[d][1,3]dioxol-5-ilo (12-21) como un aceite incoloro con un rendimiento del 88 % (9.68 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.83 - 6.80 (m, 3H), 6.05 (s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.7, 147.8, 144.2, 114.2, 108.4, 103.1, 102.7; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 36.1; R<sub>f</sub> (9:1 hexano: EtOAc): 0.54; GC (t<sub>R</sub>): 4.82 min; EI-MS (m/z): 220 [M]<sup>+</sup>.

45 Se aisló fluorosulfonato de 6-metilpiridin-3-ilo (12-22) como agujas incoloras con un rendimiento del 78 % (2.97 g). El producto bruto se purificó mediante extracción con EtOAc (50 ml x 2); se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (35 ml), salmuera (10 ml), seguido de filtración a través de una columna corta (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 30 % en hexano). pf 33-34.5 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.52 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.5, 145.4, 141.8, 128.8, 124.5, 24.1; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 37.4; R<sub>f</sub> (7:3 hexano:EtOAc): 0.46; ESI-MS (m/z): 192 [MH]<sup>+</sup>.

50 Se aisló fluorosulfonato de 5-formil-2-metoxifenilo (12-23) como un aceite amarillo con un rendimiento del 98 % (4.25 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; EtOAc al 30 % en hexano). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.84 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 189.1, 156.0, 139.2, 132.4, 129.9, 122.7, 113.4, 56.7; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 40.1; R<sub>f</sub> (7:3 hexano: EtOAc): 0.41; GC (t<sub>R</sub>): 5.4 min; EI-MS (m/z): 234 [M]<sup>+</sup>.

55 Se aisló fluorosulfonato de 4-formil-2-metoxifenilo (12-24) como un sólido amarillo (pf 45-49 °C) con un rendimiento del 97 % (45.37 g). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.94 (s, 1H), 7.70 - 7.34 (m, 3H), 3.96 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 190.4, 152.0, 142.7, 137.1, 123.9, 123.2, 112.2, 56.5; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 40.4; R<sub>f</sub> (9:1 hexano: EtOAc): 0.36; GC (t<sub>R</sub>): 5.2 min; EI-MS (m/z): 234 [M]<sup>+</sup>.

- Se aisló fluorosulfonato de 4-alil-2-metoxifenilo (12-25) como un aceite incoloro con un rendimiento del 97 % (119.56 g). El producto bruto se purificó mediante filtración a través de un lecho corto de sílice (EtOAc al 10 % en hexano) para eliminar las impurezas marrones. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (ddt, *J* = 8.3, 2.0, 0.6 Hz, 1H), 6.02-5.91 (m, 1H), 5.16 (td, *J* = 1.5, 0.9 Hz, 1H), 5.15 - 5.11 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.43 - 3.40 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.0, 142.4, 137.4, 136.3, 122.1, 120.9, 116.9, 113.7, 56.1, 40.1; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 38.9; R<sub>f</sub> (9:1 hexano: EtOAc): 0.64; GC (t<sub>R</sub>): 5.3 min; EI-MS (m/z): 246 [M]<sup>+</sup>.
- Se preparó fluorosulfonato de mesitilo (12-26) usando 4 equivalentes de trietilamina, seguido de una filtración corta a través de un lecho de gel de sílice para dar el producto deseado con un rendimiento del 85 % (0.68 g) como un líquido incoloro. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.97 - 6.94 (m, 2H), 2.39 - 2.36 (m, 6H), 2.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.9, 138.2, 130.5, 129.2, 20.7, 16.5; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 42.4; R<sub>f</sub> (95:5 hexano: EtOAc): 0.72; GC (t<sub>R</sub>): 4.6 min; EI-MS (m/z): 218 [M]<sup>+</sup>.
- Se obtuvo sulfato cíclico de catecol (12-27) como un sólido cristalino incoloro (1.6 g, 92 % de rendimiento). pf 33-35.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.23-7.18 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 142.6, 125.3, 111.7; GC-MS (t<sub>R</sub>): 4.4 min; EI-MS (m/z): 172 [M]<sup>+</sup>.
- 7,7,7',7'-tetrametil-6,6',7,7'-tetrahidro-5,5'-espiro[indeno[5,6-d][1,3,2]dioxatole]2,2,2',2'-tetraóxido (12-28). El procedimiento anterior se empleó con 6 equiv. De Et<sub>3</sub>N en disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.25 M en sustrato). El producto crudo se suspendió en una pequeña cantidad de hexano (disolviendo una impureza marrón) y se aisló 12-28 por filtración como un sólido cristalino blanco (15.27 g). Se obtuvo un segundo lote del producto después de la concentración de las aguas madres (3.18 g), dando un total de (18.55 g, 80 % de rendimiento). pf 223-225 °C. R<sub>f</sub> (hexano: EtOAc 9: 1) 0.54. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.02 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 2.32 (dd, *J* = 90.4, 13.3 Hz, 4H), 1.41 (s, 6H), 1.35 (s, 6H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.45, 146.07, 142.40, 142.14, 107.79, 106.06, 58.81, 58.31, 44.24, 31.70, 30.20.
- 2,2-dióxido de 3-(*o*-tolil)nafto[2,3-*e*][1,2,3]oxatiazin-4(3H)-ona (12-29). El procedimiento anterior se empleó con 3.5 equivalentes de Et<sub>3</sub>N. El producto crudo se suspendió en una pequeña cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se filtró. El producto puro se recogió como un polvo blanco y se secó (2.81 g, 78 % de rendimiento), pf 203-204 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.81 (s, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 1H), 7.96 - 7.93 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.4, 145.9, 138.5, 136.7, 133.8, 131.9, 131.1, 131.0, 130.9, 130.7, 130.0, 129.8, 127.9, 127.7, 127.6, 116.1, 116.0, 18.1; EI-MS (m/z): 339 [M]<sup>+</sup>.
- II. Procedimiento representativo para condiciones de reacción bifásica. Ácido 3,5-bis(flurosulfonato)benzoico (12-30). Se disolvió ácido 3,5-dihidroxibenzoico (0.77 g, 5 mmol) en una mezcla 3: 2 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: agua (0.5 M). Se añadió diisopropiletamina (4.5 ml, 25 mmol), se selló el matraz de reacción con un tabique, se evacuó el aire y se introdujo un balón lleno de gas SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente bajo una atmósfera de SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completado, los volátiles se eliminaron por evaporación rotatoria y el residuo se acidificó y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (1.45 g, 91 % de rendimiento). pf 127-128 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.8 (br s, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 7.68 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168.1, 150.1, 133.8, 123.3, 120.3; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +39.1; ESI-MS (m/z): 317 [M]<sup>+</sup>.
- Flurosulfato de (4R, 4aS, 7aR, 12bS)-3-(ciclopropilmetil)-4a-hidroxi-7-oxo-2,3,4,4a,5,6,7,7a-octahidro-1H-4,12-metanobenzofuro[3,2-*e*]isoquinolin-9-ilo (12-31). El procedimiento anterior se realizó comenzando con sal de Naltrexona-HCl dihidrato (50 mg, 0.12 mmol) y 3 equiv. De Et<sub>3</sub>N en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: agua 1: 1 (0.1 M). Después del tratamiento (NaHCO<sub>3</sub> sat.) Y la purificación por cromatografía en columna (95: 5 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH, R<sub>f</sub> 0.47), se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco (42 mg, rendimiento del 82 %). pf 135-138 °C. <sup>1</sup>H RMN (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 3.23 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 3.11 (d, *J* = 19.0 Hz, 1H), 3.04 (td, *J* = 14.5, 5.0 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 2H), 2.63 (dd, *J* = 18.9, 5.9 Hz, 1H), 2.46 (td, *J* = 12.7, 5.3 Hz, 1H), 2.41 (dd, *J* = 6.5, 1.8 Hz, 2H), 2.33 (dt, *J* = 14.5, 3.2 Hz, 1H), 2.08 (td, *J* = 12.3, 3.8 Hz, 1H), 1.92 (ddd, *J* = 13.3, 5.0, 2.8 Hz, 1H), 1.57 (ddd, *J* = 26.4, 13.3, 3.5 Hz, 2H), 0.86 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 0.60 - 0.53 (m, 2H), 0.15 (q, *J* = 4.8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 206.7, 147.6, 133.9, 131.9, 131.5, 122.6, 120.2, 91.7, 69.9, 61.7, 59.2, 51.1, 43.3, 36.1, 31.4, 30.8, 23.2, 9.4, 4.1, 3.9; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 38.3; ESI-MS (m/z): 424 [MH]<sup>+</sup>.
- Ácido (S) -2-azido-3-(4-((flurosulfonil)oxi)fenil)propanoico (12-32). El procedimiento anterior se realizó partiendo de la sal de dicitohexilamina del ácido (S) -2-azido-3-(4-((flurosulfonil)oxi)fenil)propanoico y 2 equivalentes de Et<sub>3</sub>N. El producto se obtuvo como un aceite amarillo (0.65 g, rendimiento del 89 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.02 (bs, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.31 (m, 2H), 4.20 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 14.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 14.4 Hz, 8.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.4, 149.2, 136.7, 131.3, 121.1, 62.6, 36.5; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +37.2; ESI-MS (m/z): 262 [(MN<sub>2</sub>H)]<sup>+</sup>, 312 [(M+Na)]<sup>+</sup>.
- Ácido (E) -2-((4-((flurosulfonil)oxi)fenil)diazenil)benzoico (12-33). El procedimiento anterior se realizó con 2 equivalentes de Et<sub>3</sub>N. El producto bruto se purificó mediante filtración rápida a través de gel de sílice, lavando las impurezas con EtOAc al 50 % en hexanos y eluyendo el producto con EtOAc al 70 % en hexanos. R<sub>f</sub> (hexano: EtOAc 1: 1) 0.19. El producto deseado se obtuvo como un sólido naranja en (7.16 g, 88 % de rendimiento). pf 101-102 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.46 - 8.36 (m, 1H), 8.04 - 7.92 (m, 3H), 7.76 - 7.68 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H); <sup>13</sup>C

RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.5, 152.4, 151.0, 149.7, 134.0, 133.4, 133.2, 127.7, 125.5, 122.6, 116.3; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 38.5; ESI-MS (m/z): 262 [M-H].

5 4-(5-Tioxo-4,5-dihidro-1H-tetrazol-1-il)fenilfluorosulfato (12-34). El procedimiento anterior se realizó con 1.2 equivalentes de Et<sub>3</sub>N. El producto se obtuvo como un sólido rosa (6.29 g, rendimiento del 98 %). pf 130-131 °C (desc.). <sup>1</sup>H RMN(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.18 - 8.12 (m, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 149.3, 134.2, 126.9, 126.5, 122.4; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 39.8; ESI-MS (m/z): 277 [MH]<sup>+</sup>.

10 Fluorosulfato de 2-Oxo-7-(((2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-3,4,5-trihidroxi-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2H-cromen-6-ilo (12-35). El procedimiento anterior se realizó comenzando con hidrato de esculina (540 mg, 1.5 mmol) y aproximadamente 10.6 equivalentes de Et<sub>3</sub>N (añadido en 2 porciones) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: agua (9 ml: 6 ml, total 0.1 M en sustrato). El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice [99: 1 - 97: 3 CH<sub>3</sub>CN: agua, R<sub>f</sub> (95: 5 CH<sub>3</sub>CN: agua) 0.49]. Después de la evaporación de la solución de acetonitrilo, se obtuvo el producto deseado como un sólido blanco (469 mg, 74 % de rendimiento). pf 145-147 °C. La <sup>19</sup>F RMN indicó la presencia de una mezcla de dos isómeros conformacionales en una proporción de 9: 1. <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) δ 41.4 (principal), 38.5 (secundario); <sup>1</sup>H RMN (isómero principal) (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.55 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.27 (ddd, J = 11.7, 5.5, 2.1 Hz, 1H), 3.05 (dt, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.86 - 2.82 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (isómero principal) (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 159.3, 147.7, 144.9, 143.2, 139.8, 119.6, 117.9, 115.8, 111.6, 100.9, 77.3, 76.8, 73.1, 69.5, 60.5; ESI-MS (m/z): 423 [MH]<sup>+</sup>.

20 III. Procedimiento representativo utilizando NaH como base. Fluorosulfonato de mesitilo (12-26):

El mesitilfenol de partida (2.89 g, 21 mmol) se disolvió en THF seco y se añadió NaH (1.26 g de suspensión al 60 % en aceite mineral, 31.5 mmol, 1.5 equiv.) En atmósfera inerte a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15-30 min. Después de que cesó el desprendimiento de H<sub>2</sub>, la mezcla se enfrió a 0 °C, se retiró la entrada de gas inerte, se creó un vacío bajo y se introdujo gas SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> desde un balón con agitación vigorosa. 25 Después de 15 min a 0 °C, la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la GC-MS mostró una conversión del 97 % al fluorosulfato, una cantidad residual de fenol de partida y una pequeña cantidad de disulfato (menos del 1 %). La mezcla de reacción se abrió al aire, se apagó con HCl IN (aproximadamente 35 ml) hasta que se estableció un pH de 3-4, se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto bruto se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna corta para dar un aceite incoloro (4.37 g, rendimiento del 94 %). R<sub>f</sub> (95: 5 hexano: EtOAc) 0.72.

35 Fluorosulfato de (+)-α-tocoferol (12-36). El (+)-α-tocoferol se extrajo de una mezcla disponible comercialmente de (+)-α-tocoferol y aceite vegetal de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía de Issa, B.; Ryan, D. Eur. J. Lipid Sci. Technol. 2012, 114, 927-932. La mezcla de vitamina E/aceite (20 g, aproximadamente 60 % de vitamina E) se disolvió en hexano (40 ml). Se añadió una mezcla de 20 ml de acetonitrilo y 20 ml de metanol y la mezcla resultante se agitó con vórtex durante 1 min, luego se dejó reposar durante 5 min para separar. La capa superior de acetonitrilo-metanol se aisló, se lavó con hexanos y se concentró, proporcionando 13.4 g de (+)-α-tocoferol (77 % de recuperación). R<sub>f</sub> (95: 5 de hexano: EtOAc) 0.56.

40 Después de someterse al procedimiento de reacción de SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> anterior, el fluorosulfato de (+)-α-tocoferol bruto se purificó mediante cromatografía en columna (100: 0 a 95: 5 de hexano: Et<sub>2</sub>O). R<sub>f</sub> (95: 5 de hexano: EtOAc) 0.90. El producto se obtuvo como un aceite incoloro espeso (9.82 g, rendimiento del 82 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.62 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (ddt, J = 35.5, 13.2, 6.8 Hz, 2H), 1.66 - 1.50 (m, 3H), 1.51 - 1.36 (m, 4H), 1.36 - 1.22 (m, 8H), 1.27 (s, 3H), 1.20 - 1.05 (m, 6H), 0.93 - 0.85 (m, 12H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.1, 142.0, 127.6, 126.2, 124.5, 118.5, 75.9, 40.1, 39.5, 37.6, 37.5, 37.4, 33.0, 32.8, 31.0, 28.1, 25.0, 24.6, 24.0, 22.9, 22.8, 21.1, 20.8, 19.9, 19.8, 13.7, 12.9, 12.1; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 40.8; Anal, Calcd, for C<sub>29</sub>H<sub>49</sub>FO<sub>4</sub>S: C, 67.93; H, 9.63; F, 3.71, se encontró: C, 67.73; H, 9.56; F, 3.72.

50 Fluorosulfato de 2,5-dimetil-4-(morfolinometil)fenilo (12-37). En el procedimiento anterior, se utilizaron 3 equivalentes de NaH con 2,5-dimetil-4-(morfolinometil)fenol-HCl hidratado como material de partida. La cromatografía en columna (9:1 a 7:3 de hexano: EtOAc) dio el producto deseado como un sólido blanco (2.4 g, 54 % de rendimiento). pf 93.5-95.5 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.69 (br s, 4H), 3.41 (s, 2H), 2.43 (br s, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 147.9, 137.7, 136.8, 133.4, 127.1, 122.4, 67.2, 60.6, 53.8, 19.0, 15.7; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 38.4; ESIMS (m/z): 304 [MH]<sup>+</sup>.

55 IV. Procedimiento representativo utilizando DBU como base. 4,4-dióxido de dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxatiepina (12-38). Se disolvió binaftol (1.0 g, 3.5 mmol) en acetonitrilo (35 ml, 0.1 M en sustrato). El matraz de reacción se selló con un tabique, se evacuó el aire y se introdujo un balón lleno de gas SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>, seguido de la adición de DBU con una jeringa (1.1 ml, 7.2 mmol, 2.05 equiv). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante varias horas, controlando por GC-MS y TLC. Una vez completada, la reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con HCl IN (2 x 25 ml), salmuera 10 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto deseado se obtuvo como un sólido blanco (1.21 g, cuant.). pf 198-199 °C. R<sub>f</sub> (hexano: EtOAc) 0.33. GC-MS (t<sub>R</sub>): 9.6 min; EI-EM

(m/z): 348 [M]<sup>+</sup>. Los espectros de RMN coincidieron con los datos informados previamente por Koy, C.; Michalik, M.; Oehme, G.; Alm, J.; Kempe, R. *Sulphur Letters*, 1998, 27 (2), 75-88.

Ejemplo 1 (K) Fluorosulfatos y sulfatos mediante metátesis de silil-fluoruro.

5 Sección A. Procedimiento representativo para la síntesis de fluorosulfatos a partir de fenoles sililados y gas de fluoruro de sulfurilo en presencia de DBU. fluorosulfonato de 4-(metilamino)fenilo (13A-1). Se disolvió fenol protegido con TBS (2.4 g, 10.15 mmol) en acetonitrilo seco (20 ml, 0.5 M en sustrato). El matraz de reacción se selló con septos, se evacuó el aire, se introdujo un balón lleno de gas SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> y se inyectó DBU con una jeringa (145 µl, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante varias horas, controlando por GC-MS o LC-MS. Una vez completada, la reacción se apagó con HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (35 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron. El producto se obtuvo como un aceite marrón, que solidificó al reposar (2.05 g, rendimiento del 99 %). pf 37-40 °C. R<sub>f</sub> (hexano: EtOAc 7:3): 0.55. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15-7.12 (m, 2H), 6.59 (m, 2H), 4.12 (bs, 1H), 2.83 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.9, 141.4, 121.6, 112.8, 30.7; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +35.3; GC (t<sub>R</sub>): 5.2 min; EI-MS (m/z): 205 [M]<sup>+</sup>.

15 Los disolventes apróticos polares (acetonitrilo, NMP y DMF) facilitan la transformación. También se pueden utilizar disolventes apróticos (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, cloroformo, trifluorotolueno, THF), a costa de tiempos de reacción más prolongados. La elección del grupo fenólico silil éter también tiene un efecto pronunciado sobre la velocidad de reacción. Las reacciones que involucran fenoles protegidos con TMS generalmente requieren de 1 a 4 h para completarse, mientras que las reacciones con el grupo TBS más voluminoso requieren de 6 a 8 h. El catalizador DBU se puede reemplazar con DBN o BEMP.

20 Trifluorosulfonato de benceno-1,3,5-triilo (13A-2). El uso de 1,3,5-tris((terc-butildimetilsilil)oxi)benceno (1.0 g, 2.1 mmol) en CH<sub>3</sub>CN: THF (10 ml + 10 ml) y 30 % en moles de DBU dio un sólido blanco. Se realizó una purificación adicional mediante cromatografía en columna (9: 1 de hexano: EtOAc) para dar el compuesto deseado como un sólido blanco (0.69 g, 86 % de rendimiento). pf 96-98 °C. R<sub>f</sub> (hexano: EtOAc 9: 1) 0.62. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.53 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 150.3, 115.7; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 39.5; GC-MS (t<sub>R</sub>): 4.9 min; EI-MS (m/z): 372 [M]<sup>+</sup>.

25 Fluorosulfonato de 2,2-dioxiaobenzo[d][1,3,2]dioxatiol-4-ilo (13A-3). Se trató 1,2,3-Tris((trimetilsilil)oxi)benceno (3.42 g, 10 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (100 ml) con DBU (30 % en moles, 450 µl) y se introdujo gas SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> en la solución enfriada a 0 °C en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 4-5 horas, después de lo cual se utilizó EtOAc en lugar de éter para el tratamiento de la reacción. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (95: 5 a 7: 3 de hexano: EtOAc) para dar el compuesto deseado como un aceite incoloro (1.9 g, rendimiento del 70 %). R<sub>f</sub> (hexano: EtOAc 7: 3) 0.66. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 - 7.29 (m, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 143.72, 134.49, 132.87, 125.81, 119.03, 112.24; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 40.2; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5 min; EI-MS (m/z): 270 [M]<sup>+</sup>.

30 (S) -terc-butil (3-(2,2-dioxidobenzo[d][1,3,2]dioxatiol-5il)-1-(metoxi(metil)amino)-1-oxopropan-2-il)carbamato (13A-4). El fenol protegido con bis-TBS (1.62 g, 2.85 mmol) se recogió en CH<sub>3</sub>CN (20 ml). Se introdujeron DBU (20 % en moles; 85 µl) y gas SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> a temperatura ambiente como se describió anteriormente, y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 18 h. El material crudo se pasó a través de un tapón corto de gel de sílice, eluyendo con hexano: EtOAc (3: 1 a 1: 1) para dar el producto deseado como un aceite incoloro puro que solidificó en reposo (1.1 g, rendimiento del 96 %). pf 108-111 °C. R<sub>f</sub> (hexano: EtOAc 3: 2) 0.41. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (dd, J = 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.80 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 171.4, 155.1, 142.3, 141.3, 135.1, 126.2, 112.7, 111.3, 79.7, 61.6, 51.4, 38.4, 32.0, 28.1; EI-MS (m/z): 425 [M+Na]<sup>+</sup>.

35 Sección B. Procedimiento representativo para la síntesis de sulfatos a partir de fenoles sililados y fluorosulfatos en presencia de DBU. Se disolvió éter sililado (1 equiv.) En acetonitrilo (0.1-0.5 M en sustrato), se añadió fluorosulfato (1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante varios minutos para obtener una solución homogénea. Luego se añadió DBU (10-30 % en moles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (a menos que se indique lo contrario) durante varias horas, controlando el progreso de la reacción mediante LC-MS o TLC. Tenga en cuenta que el recipiente de reacción debe estar ventilado para permitir el escape del subproducto de fluoruro de sililo volátil. Una vez completada, la reacción se apagó con HCl 1N (a menos que estuviera presente funcionalidad amina en el sustrato), se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Los productos brutos se purificaron mediante cromatografía en columna cuando fue necesario.

45 El disolvente aprótico polar (acetonitrilo, NMP, DMF) facilita la transformación. Cuando el silil éter tiene poca solubilidad en acetonitrilo, se puede usar THF como codisolvente. La elección del grupo sililo en el componente fenol debe ajustarse dependiendo de las propiedades estéricas del componente fluorosulfato. Dado que los fluorosulfatos estéricamente impedidos requieren un tiempo de reacción prolongado y temperaturas elevadas, el uso de fenoles protegidos con TBS más estables como socios de acoplamiento en este caso generalmente proporciona transformaciones más limpias. Los fluorosulfatos más reactivos dan transformaciones más limpias con fenoles protegidos con TMS más reactivos. En los casos en los que los fluorosulfatos reactivos se acoplan con fenoles

protegidos con TBS lentos, el producto simétrico del homoacoplamiento de fluorosulfatos se puede observar en diversas cantidades. El catalizador DBU se puede reemplazar con DBN o BEMP.

5 Sulfato de (8R, 9S, 13S, 14S, 17R) -17-Etini-17-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3-il((R)-2,5,7,8-tetrametil-2-((4R, 8R)-4,8,12-trimetiltridecil)croman-6-il) (13B-1). Preparado a partir de fluorosulfato (493 mg, 0.96 mmol), acetonitrilo (4 ml), el esteroide protegido con TBS (381  $\mu$ l, 0.96 mmol) y DBU (30  $\mu$ l, 0.19 mmol), con agitación a 80 °C durante la noche. La cromatografía en columna (9: 1 a 7: 3 de hexano: EtOAc) proporcionó el producto deseado en forma de una espuma blanca (0.73 g, rendimiento del 98 %).  $R_f$  (hexano: EtOAc 7: 3) 0.47.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.88 (br s, 1H), 2.62 (br s, 2H), 2.43 - 2.32 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.88 (m, 2H), 1.88 - 1.68 (m, 4H), 1.66 - 1.28 (m, 20 H), 1.27 (s, 6H), 1.20 - 1.03 (m, 6H), 0.95 - 0.81 (m, 12H).

15 Fenilsulfato de 2,5-dimetil-4-(morfolinometil)fenilo (13B-2). Preparado a partir de fluorosulfato (883 mg, 2.91 mmol), acetonitrilo (6 ml, 0.5 M en sustrato), trimetil(fenoxi)silano (527  $\mu$ l, 2.91 mmol) y DBU (44  $\mu$ l; 0.28 mmol), con agitación a temperatura ambiente durante 5 h y apagar la reacción con una solución sat.  $\text{NaHCO}_3$  (5 ml). La cromatografía en columna (9: 1 a 7: 3 de hexano: EtOAc) dio el producto deseado como un aceite incoloro (0.95 g, 86 % de rendimiento).  $R_f$  (hexano: EtOAc 7: 3) 0.42.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.25 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.63 (t,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 3.35 (s, 2H), 2.37 (t,  $J = 4.5$  Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.3, 147.8, 137.0, 135.5, 133.0, 129.9, 127.5, 127.2, 122.3, 121.2, 66.9, 60.4, 53.5, 18.8, 15.6; ESI-MS ( $m/z$ ): 378 [MH] $^+$ .

20 Bis(2-oxo-2H-cromen-7-il) (propano-2,2-diilbis(4,1-fenileno))bis(sulfato) (15B-3). Preparado a partir de fluorosulfato (513 mg, 2.1 mmol), acetonitrilo (5 ml), bisfenol A protegido con TMS (373 mg, 1 mmol) y DBU (30  $\mu$ l; 0.2 mmol), con agitación a temperatura ambiente durante 4 h. El producto se aisló directamente como un sólido blanco precipitado (se filtró y se lavó con acetonitrilo, 0.5 g, rendimiento del 75 %).  $\text{pf}$  169-174 °C.  $^1\text{H}$  RMN (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.26 - 7.20 (m, 12H), 6.41 (d,  $J = 9.6$  Hz, 2H), 1.66 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 154.8, 152.2, 145.0, 148.5, 142.5, 129.4, 128.7, 120.8, 118.2, 117.6, 117.4, 110.1, 43.0, 30.9; ESI-MS ( $m/z$ ): 677 [MH] $^+$ .

25 2-amino-3-(4-(((6-metilpiridin-3-il)oxi)sulfonil)oxi)fenil)propanoato de (S)-bencilo (13B-4). Preparado a partir de fluorosulfato (478 mg, 2.5 mmol), acetonitrilo (10 ml), derivado de tirosina protegido con TBS (964 mg, 2.5 mmol) y DBU (75  $\mu$ l, 0.5 mmol), con agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La cromatografía en columna ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9: 1) dio el compuesto deseado en forma de un aceite amarillo (0.9 g, rendimiento del 83 %).  $R_f$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  9: 1) 0.44.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.43 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.52 (dd,  $J = 8.5, 3.0$  Hz, 1H), 7.36 - 7.27 (m, 6H), 7.20 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.18 (m, 3H), 5.12 (q,  $J = 12.2$  Hz, 2H), 3.74 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.05 (dd,  $J = 13.6, 5.7$  Hz, 1H), 2.90 (dd,  $J = 13.6, 7.3$  Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.66 (br s, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6, 158.1, 149.1, 145.5, 142.0, 137.2, 135.4, 131.1, 129.0, 128.7, 128.6, 128.6, 124.1, 120.9, 66.9, 55.6, 40.2, 24.0; EI-MS ( $m/z$ ): 443 [MH] $^+$ .

35 4-(2-amino-2-oxoetil)fenil(4-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(metilamino)etil)-fenil)sulfato (13B-5). Preparado a partir de fluorosulfato (483 mg, 2.07 mmol), acetonitrilo (10 ml), fenol protegido con TBS (818 mg, 2.07 mmol) y DBU (75  $\mu$ l, 0.5 mmol), con agitación a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía en columna (fase inversa, gradiente de acetonitrilo en agua al 0-60 %) dio el producto deseado en forma de un sólido blanco (0.8 g, rendimiento del 75 %),  $\text{pf}$  108-110 °C.  $^1\text{H}$  RMN (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.39 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 7.29 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.28 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 5.56 (d,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 4.85 (dd,  $J = 8.3, 4.0$  Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 2.75 (dd,  $J = 12.1, 8.2$  Hz, 1H), 2.64 (dd,  $J = 12.1, 3.9$  Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.14 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.5, 149.7, 149.5, 143.4, 134.5, 131.2, 127.8, 121.7, 120.9, 73.4, 60.7, 42.5, 36.4, 25.9, -4.4, -4.8; ESI-MS ( $m/z$ ): 495 [MH] $^+$ .

45 Bis(4-alil-2-metoxifenil)bis(sulfato) de 1,4-fenileno (13-B6). Preparado a partir de fluorosulfato (1.23 g, 5 mmol), acetonitrilo (5 ml), 1,4-bis((trimetilsilil)oxi) benceno (636 mg, 2.5 mmol) y DBU (75  $\mu$ l, 0.5 mmol), con agitación a 50 °C durante 5 h. El producto bruto se purificó en una cromatografía en columna corta (9: 1 a 8: 2 de hexano: EtOAc) para dar un sólido blanco (1.3 g, rendimiento del 92 %),  $\text{pf}$  62-65 °C.  $R_f$  (hexano: EtOAc 9: 1) 0.22.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.48 (s, 4H), 7.20 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.93 (ddt,  $J = 18.1, 9.5, 6.7$  Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.09 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.38 (d,  $J = 6.7$  Hz, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.2, 149.1, 141.4, 137.7, 136.6, 122.9, 122.5, 120.9, 116.8, 113.5, 56.0, 40.1; EI-MS ( $m/z$ ): 563 [MH] $^+$ .

50 Sulfato de 5-cloroquinolin-8-il(4-(metilamino)fenil) (13-B7). Preparado a partir de fluorosulfato (786 mg, 3 mmol), acetonitrilo (12 ml), fenol protegido con TBS (711 mg, 3 mmol) y DBU (90  $\mu$ l, 0.6 mmol), con agitación a temperatura ambiente durante la noche. La cromatografía en columna (9: 1 a 6: 4 de hexano: EtOAc) dio el producto como un sólido amarillo (0.7 g, rendimiento del 61 %),  $\text{pf}$  99-100, 5 °C.  $R_f$  (hexano: EtOAc 1: 1) 0.62.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.08 (dd,  $J = 4.3, 1.7$  Hz, 1H), 8.58 (dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1H), 7.64-7.53 (m, 3H), 7.31 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.58 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 2.83 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.9, 148.7, 145.6, 141.7, 141.5, 133.1, 130.4, 127.6, 125.9, 123.1, 122.4, 121.1, 112.5, 30.8; ESI-MS ( $m/z$ ): 365 [MH] $^+$ .

Ejemplo 1 (L). Síntesis de enol fluorosulfatos.

Sulfonato de 3,4-dihidronaftalen-1-ilo a partir de éter enólico sillado (15-1). Se cargó un matraz de fondo redondo con ((3,4-dihidronaftalen-1-il)oxi) trimetilsilano (436 mg, 2 mmol) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (5 ml), luego se selló con septos. Se evacuó el aire y se introdujo gas  $\text{SO}_2\text{F}_2$  en un balón, seguido de la adición de una solución 1 M de BEMP en hexano mediante una jeringa (200  $\mu\text{l}$ , 0.2 mmol, 10 % en moles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, controlando por TLC. Una vez completado, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano: EtOAc 10: 1) para dar un aceite incoloro (350 mg, rendimiento del 77 %).  $R_f$  (hexano: EtOAc 8: 2) 0.67.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.40-7.37 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.11 (dt,  $J = 8\text{Hz}$ , 4Hz, 1H), 2.90 (t,  $J = 8\text{Hz}$ , 2H), 2.57-2.51 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.2, 136.4, 129.4, 128.0, 127.0, 121.2, 117.6, 26.9, 22.2;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  +39.1; GC-MS ( $t_R$ ): 5.2 min; EI-MS (m/z): 228  $[\text{M}]^+$ .

Nota: La reacción análoga en acetonitrilo se completó en varios minutos.

Sulfonato de 3,4-dihidronaftalen-1-ilo a partir de enolato de litio generado in situ (15-1). Se cargó un matraz Schlenk con  $\alpha$ -tetralona (333  $\mu\text{l}$ , 2.5 mmol) en THF seco (5 ml) y se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  en atmósfera seca. Se añadió LHMDs (3.75 ml de 1 M en THF, 3.75 mmol) con una jeringa y la mezcla de reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 min más. Luego se aplicó bajo vacío, se introdujo  $\text{SO}_2\text{F}_2$  desde un balón, se dejó que la reacción se calentara a  $0^\circ\text{C}$  y se continuó agitando durante 1 hora a esa temperatura. La reacción se controló mediante TLC y GC-MS. Una vez completada, la reacción se apagó con agua (5 ml), se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml), se lavó con salmuera y se concentró. La purificación por cromatografía en una columna de sílice corta (hexano: EtOAc 10: 1) dio el compuesto deseado como un aceite incoloro (400 mg, 75 % de rendimiento).

Ejemplo 1 (M). Síntesis de fluoruros de sulfamoilo.

Procedimiento general. Se mezclaron amina secundaria (1 equiv.), DMAP (0.5-1 equiv.) Y trietilamina (2 equiv.) En  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.33 M) en un matraz de fondo redondo lleno hasta un tercio de su capacidad. El matraz se selló con septos, se evacuó el aire y se introdujo gas  $\text{SO}_2\text{F}_2$  desde un balón. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3-18 h, y el progreso de la reacción se controló mediante GC o LC-MS. Una vez completada, la mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1 N y salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar el compuesto deseado, normalmente en forma bastante pura. En algunos casos, se realizó una purificación adicional mediante el paso a través de una columna de gel de sílice corta.

Las aminas cíclicas activadas reaccionan rápidamente con  $\text{SO}_2\text{F}_2$ ; en algunos casos, se requiere el enfriamiento de la mezcla de reacción con un baño de agua. Las aminas acíclicas requieren 1-1.5 equivalentes de DMAP. Cuando se utilizan 1.5 equiv. De DMAP, no se requiere la adición de trietilamina u otra base extra. Las aminas activadas pueden incluso reaccionar en un tampón a pH 8 (tampones de fosfato, borato o HEPES).

Se preparó fluoruro de di(prop-2-in-1-il)sulfamoilo (17-1) con 1 equiv. de DMAP y 2 equiv. de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Las impurezas marrones del producto se eliminaron pasando el material a través de un tapón corto de gel de sílice (9: 1 de hexano: EtOAc). El producto se obtuvo como un aceite rosa (3.3 g, rendimiento del 76 %, que representa la impureza de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  por  $^1\text{H}$  RMN).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.28 (t,  $J = 2.2$  Hz, 4H), 2.47 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  75.7, 74.8 (d,  $J = 1.6$  Hz), 37.9 (d,  $J = 1.3$  Hz),  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  46.4;  $R_f$ (9:1 hexano: EtOAc) 0.29; EI-MS (m/z): 174  $[\text{M}]^+$ .

Se preparó fluoruro de dialilsulfamoilo (17-2) con 1 equivalente de DMAP y 2 equivalentes de  $\text{Et}_3\text{N}$ , obtenido como un aceite amarillo (2.9 g, rendimiento del 65 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81 (ddtd,  $J = 16.8, 10.2, 6.5, 1.1$  Hz, 2H), 5.36 - 5.28 (m, 4H), 3.94 (d,  $J = 6.3$  Hz, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  130.7 (d,  $J = 1.6$  Hz), 120.9, 50.8 (d,  $J = 2.0$  Hz);  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  50.00;  $R_f$ (7:3 hexano :EtOAc): 0.72; GC-MS ( $t_R$ ): 3.7 min; EI-MS (m/z): 178  $[\text{M}]^+$ .

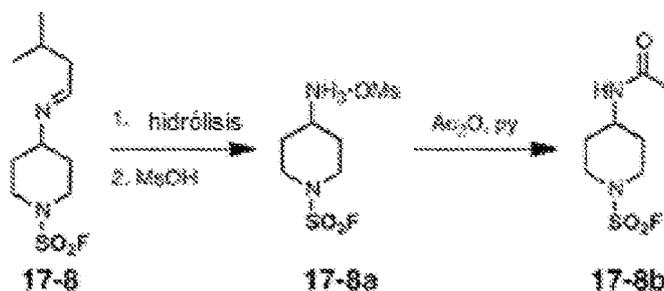
Se preparó fluoruro de bis (2-azidoetil)sulfamoilo (17-3) a partir de la sal mesilato de bis(2-azidoetil)amina, 1 equivalente de DMAP y 3 equivalentes de  $\text{Et}_3\text{N}$ , aislado como un aceite amarillo (4.49 g, rendimiento del 76 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.64 - 3.59 (m, 4H), 3.59 - 3.54 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  50.2 (d,  $J = 1.9$  Hz), 49.7 (d,  $J = 1.6$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  50.0;  $R_f$ (9:1 hexano :EtOAc): 0.52; HRMS (ESI-TOF) (m/z):  $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_4\text{H}_8\text{FN}_7\text{O}_2\text{S}$ , 238.0517; se encontró 238.0524.

Se preparó fluoruro de (2,2-dimetoxietil)(metil)sulfamoilo (17-4) con 1 equivalente de DMAP y 2 equivalentes de  $\text{Et}_3\text{N}$ , obtenido como un aceite incoloro (3.4 g, rendimiento del 88 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.50 (t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 3.41 (s, 6H), 3.35 (dd,  $J = 5.4, 2.0$  Hz, 2H), 3.08 (d,  $J = 2.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  103.0 (d,  $J = 2.4$  Hz), 55.0, 52.8 (d,  $J = 2.1$  Hz), 37.9 (d,  $J = 1.5$  Hz);  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  50.0;  $R_f$ (7:3 hexano: EtOAc): 0.44; EI-MS (m/z): 201  $[\text{M}]^+$ .

Se preparó fluoruro de 4-(2-azidoacetil)piperazina-1-sulfamoilo (17-5) a partir de la sal de 2-azido-1-(piperazin-1-il)etanona-TFA, 0.5 equivalentes de DMAP y 5 equivalentes de  $\text{Et}_3\text{N}$ . El producto se obtuvo como un sólido rosa (4.4 g, rendimiento del 70 %),  $\text{mp}$  92-94  $^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.93 (br s, 2H), 3.72 (br s, 2H), 3.55-3.30 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9, 50.7, 46.7, 44.0, 40.8;  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  40.1;  $R_f$  (1:1 hexano: EtOAc): 0.44; GC-MS ( $t_R$ ): 6.3 min; EI-MS 30 (m/z): 251  $[\text{M}]^+$ .

Se preparó fluoruro de 6,7-dimetoxi-1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-sulfamoilo (17-6) con 1 equivalente de DMAP y 2 equivalentes de Et<sub>3</sub>N, obtenido como un sólido blanco (0.6 g, rendimiento del 80 %), pf 109-111 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.32 (m, 3H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.43 - 3.29 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 2.75 (ddd, *J* = 16.6, 4.4, 1.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.8, 148.0, 139.8 (d, *J* = 2.3 Hz), 129.1, 128.7, 128.7, 125.4, 124.1, 111.4, 110.7, 60.5 (d, *J* = 1.4 Hz), 56.1 (d, *J* = 5.5 Hz), 40.6 (d, *J* = 2.7 Hz), 26.8; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 50.0; R<sub>f</sub>(7:3 hexano: EtOAc): 0.56; GC-MS (t<sub>R</sub>): 8.3 min; EI-MS (m/z): 351 [M]<sup>+</sup>.

Se preparó fluoruro de 4-(dibenzo[b, f][1,4]oxazepin-11-il)piperazina-1-sulfamoilo (17-7) con 0.5 equivalentes de DMAP y 2 equivalentes de Et<sub>3</sub>N, obtenido como un sólido blanco (0.5 g, 73 % de rendimiento), pf 142-144 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 - 7.00 (m, 5H), 3.66 (s, 4H), 3.58 (s, 4H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 159.6, 158.4, 151.8, 139.5, 133.3, 130.8, 128.7, 127.3, 126.1, 125.6, 124.6, 123.1, 120.4, 46.6, 46.65 (m); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 38.6; R<sub>f</sub>(9:1 hexano:EtOAc): 0.48; EI-MS (m/z): 396 [MH]<sup>+</sup>.



Se preparó fluoruro de 4-((3-metilbutiliden)amino)piperidin-1-sulfamoilo (17-8) con 0.5 equivalentes de DMAP y 2 equivalentes de Et<sub>3</sub>N. Una vez completada, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto se obtuvo como un rendimiento de aceite amarillo (1.8 g, rendimiento del 70 %, lo que representa la contaminación por DMAP en <sup>1</sup>H RMN). Para la caracterización, el grupo imina se hidrolizó (tratamiento con una mezcla de <sup>1</sup>PrOH/agua a 50 °C durante 1.5 horas) seguido de tratamiento con MsOH para hacer la sal estable en almacenamiento (17-8a). EI-EM (m/z): 183 [MH]<sup>+</sup>.

Después, la amina se convirtió en la acetamida correspondiente (17-8b) (tratamiento con Ac<sub>2</sub>O/Py en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 18 h, seguido de acidificación (HCl 1 M) y extracción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). La amida se obtuvo como un sólido beige con un rendimiento del 48 % (3 etapas a partir de fluoruro de 4-((3-metilbutiliden)amino)piperidin-1-sulfonilo bruto, 160 mg). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.71 (s, 1H), 4.02 - 3.82 (m, 2H), 3.13 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.63 - 1.46 (m, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 169.8, 46.5, 45.6, 30.9, 23.5; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 41.4; R<sub>f</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH - 9/1): 0.54; EI-MS (m/z): 225 [MH]<sup>+</sup>.

Fluoruro de 4-(hidroxidifenilmetil)piperidin-1-sulfamoilo (17-9). El precursor de amina (6.68 g, 25 mmol), DMAP (1.5 g, 12.5 mmol) y MgO (2.5 g, 62.5 mmol) se mezclaron en una mezcla 4: 1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:agua (0.5 M en sustrato) en un recipiente de 500 ml matraz de fondo redondo. El matraz se selló con septos, se evacuó el aire y se introdujo un balón lleno de SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>. La reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 6-18 h. Una vez completada, la mezcla se filtró a través de un tapón corto de CELITE® y se lavó con agua (50 ml) y luego con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). La capa orgánica se lavó con HCl 1 N (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto se obtuvo como un sólido blanco (8.2 g, rendimiento del 94 %), pf 109-112 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 - 7.42 (m, 4H), 7.42 - 7.29 (m, 4H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 3.02 (br s, 2H), 2.58 (br s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.74 - 1.51 (m, 4H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 145.0, 128.5, 127.1, 125.7, 79.4, 47.7, 43.3, 25.6; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 39.2; R<sub>f</sub> (7:3 hexano: EtOAc): 0.56; EI-MS (m/z): 332 [(M-H<sub>2</sub>O)H]<sup>+</sup>.

Se obtuvo fluoruro de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-sulfamoilo (17-10) como un sólido amarillo (5.6 g, rendimiento del 99 %) usando el mismo procedimiento general que se describió anteriormente para la síntesis de 17-9, pero con 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano como precursor de amina, pf 87-89 °C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.97 (s, 2H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 1.81 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 105.5, 64.7, 45.8 (d, *J* = 1.3 Hz), 34.1 (d, *J* = 1.2 Hz); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 41.7; R<sub>f</sub> (7:3 hexano: EtOAc): 0.41; GC-MS (t<sub>R</sub>): 5.35 min; EI-MS (m/z): 225 [M]<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2. Antibióticos modificados

ArOSO<sub>2</sub>F es un grupo funcional no polar en un anillo aromático. Es un electrófilo que puede coexistir con nucleófilos y resistir sistemas biológicos. ArOSO<sub>2</sub>F es muy estable y puede reaccionar selectivamente con diferentes dianas proteicas. Su funcionalidad no polar significa que la introducción del grupo funcional en el padre tiene un impacto mínimo, si es que lo hace, en la afinidad por la molécula parental.

- 5 Cualquier fármaco de molécula pequeña conocido que tenga una o más sustituciones aromáticas se puede convertir fácilmente en  $\text{ArOSO}_2\text{F}$ . Muchos antibióticos incluyen grupos funcionales como aril-OH, grupos amino y similares, que pueden derivatizarse para introducir un grupo  $\text{SO}_2\text{F}$  (por ejemplo,  $\text{OSO}_2\text{F}$ ,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$  o  $\text{NSO}_2\text{F}$ ) en la estructura del antibiótico. En este estudio, cinco derivados del antibiótico fluorosulfonilo (derivado de cefalosporina 10-2, derivado de ciprofloxacina 10-7 y tres derivados de vancomicina: vancomicina-SF, vancomicina-SF-1 y vancomicina-SF-2, los dos últimos incluyen N- grupos propargilo como reactivos potenciales en reacciones de acoplamiento click de azida/alquino catalizadas por cobre) se evaluaron para determinar la actividad antimicrobiana contra *E. coli* y/o *B. subtilis* en comparación con las versiones no modificadas de los antibióticos. Vea la FIGURA 20 para las estructuras de los compuestos antibióticos.
- 10 Los compuestos antibióticos se diluyeron en serie en medio LB (10 g/L de triptona, 5 g/L de extracto de levadura, 10 g/L de NaCl en agua desionizada) en una placa de cultivo de 96 pocillos a partir de una solución madre de DMSO. Las bacterias se inocularon en los pocillos y se dejaron crecer durante la noche a  $37^\circ\text{C}$ , 300 rpm. El crecimiento durante la noche se evaluó midiendo la turbidez del medio por absorbancia a 605 nm en un lector de placas. Los resultados para *Bacillus subtilis* se muestran en la Tabla 2 y los resultados para *E. coli* se muestran en la Tabla 3. Una turbidez baja (densidad óptica baja a 605 nm,  $\text{DO}_{605}$ ) en relación con el medio o el vehículo solo indica actividad antibacteriana.

Tabla 2. Resultados de *Bacillus subtilis* (Gram positivos).

Antibiótico 50 $\mu\text{M}$	Estructura en la Fig. 20	$\text{OD}_{605}$ después del crecimiento durante la noche
Medio LB solamente	N/A	0.425
Vehículo (DMSO)	N/A	0.422
Cefalosporina	A	0.527
Cefalosporina-SF	B	0.16
Ciprofloxacina	C	0.036
Ciprofloxacina-SF	D	0.036
Vancomicina	E	0.036
Vancomicina-FS	F	0.037
Vancomicina-FS-1	G	0.037
Vancomicina-FS-2	H	0.049

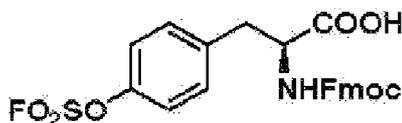
Tabla 3. Resultados de *Escherichia coli* (Gram negativo)

Antibiótico 20 $\mu\text{M}$	Estructura en la Fig. 20	$\text{OD}_{605}$ después del crecimiento durante la noche
Vehículo (DMSO)	-	0.325
Cefalosporina	A	0.253
Cefalosporina-SF	B	0.339
Ciprofloxacina	C	0.036
Ciprofloxacina-SF	D	0.037

- 20 Los resultados de las Tablas 2 y 3 indican claramente que los antibióticos fluorosulfonilados exhiben una actividad similar a los antibióticos no derivatizados, aunque el derivado de cefalosporina parece tener una actividad mejorada contra *B. subtilis* en relación con la propia cefalosporina en estas pruebas.

Ejemplo 3. Tirosina modificada y péptidos preparados con ella.

- 25 La tirosina fluorosulfato-Fmoc es un bloque de construcción útil para la síntesis de péptidos.



Usando fluorosulfato-Fmoc tirosina, se sintetizaron diversos análogos de fármacos peptídicos comerciales con tirosina- $\text{OSO}_2\text{F}$  en lugar de tirosina en secuencia mediante métodos estándar de síntesis de péptidos en fase sólida que son bien conocidos en la técnica, lo que demuestra la utilidad de este grupo funcional en la química de péptidos.

La O-sulfatación de tirosina es una modificación enzimática postraduccional común que se produce mientras el proteoma secretado y transmembrana atraviesa el compartimento de Golgi de la célula. Si bien está claro que la fosforilación y sulfatación de la tirosina (Tyr) modulan de manera similar las interacciones proteína-proteína y afectan los cambios conformacionales dentro de una proteína, se sabe mucho menos sobre la sulfatación, en parte porque los laboratorios sin experiencia química sustancial no pueden producir péptidos de sulfotirosina (sY).

Actualmente, se utilizan diversos enfoques para la síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS) de péptidos que contienen sY, todos los cuales tienen inconvenientes. En una realización, la presente invención proporcionó un enfoque eficaz para producir péptidos que contienen sY en los que la tirosina fluorosulfatada protegida con Fmoc (Y(OSO<sub>2</sub>F)) se incorpora al péptido de interés utilizando una estrategia de síntesis en fase sólida de Fmoc casi estándar ya sea manualmente o usando un sintetizador de péptidos. Al igual que otros fluoruros de azufre (VI), los fluorosulfatos aromáticos son hidrolíticamente estables, resistentes a la reducción-oxidación y no sirven como agentes de halogenación. Son muy estables frente a la hidrólisis en condiciones neutras o ácidas y son estables hasta dos semanas en tampón fosfato a pH 10. Sin embargo, pueden volverse reactivos en presencia de un nucleófilo apropiado en condiciones que estabilizan la salida del grupo saliente del fluoruro.

La facilidad para obtener el bloque de construcción Y protegido con Fmoc (OSO<sub>2</sub>F) y la alta estabilidad de los fluorosulfatos aromáticos permite la síntesis eficiente de péptidos que contienen la subestructura Ar-O-SO<sub>2</sub>F usando una estrategia química de Fmoc. El Fmoc-Y(OSO<sub>2</sub>F)-OH (Fmoc-Y-SF, 1) utilizado en SPPS se prepara en un paso con alto rendimiento a partir de la reacción de Tyr protegido con Fmoc comercialmente disponible con fluoruro de sulforilo (gas) como se describe en otra parte de este documento (Esquema 1). Convenientemente, se usó 2-metilpiperidina (2-MP) para eliminar el grupo protector de amina primaria Fmoc durante cada ciclo de acoplamiento de SPPS (Esquema 2) en lugar de piperidina, ya que la piperidina reacciona de manera ineficiente con la funcionalidad fluorosulfato reduciendo el rendimiento y la pureza del péptido que contienen Y(OSO<sub>2</sub>F) deseados. El grupo funcional fluorosulfato es estable bajo las condiciones estándar de escisión de péptido-resina de amida de Rink (95: 2.5: 2.5 = TFA: TIPS: H<sub>2</sub>O) usadas para liberar el péptido desprotegido de la cadena lateral de la resina. Los residuos de Y(OSO<sub>2</sub>F) en el péptido de interés se convirtieron luego en la funcionalidad sY mediante hidrólisis con una base (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU)) disuelto en etilenglicol a 25 ° C durante 60-120 min con agitación (Esquema 3).

Se prepararon cinco péptidos sY 2-6 mediante un protocolo optimizado de síntesis de péptidos que contienen Y(OSO<sub>2</sub>F) e hidrólisis de arilfluorosulfato empleando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/etilenglicol (Tabla 4). La secuencia del primer péptido DADEsYL-NH<sub>2</sub> (P2; SEQ ID NO: 1) corresponde a una secuencia en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y se espera que P2 sea un buen inhibidor de la proteína tirosina fosfatasa 1B. La secuencia de un péptido monosulfatado YEsYLDYDF-NH<sub>2</sub> (P3; SEQ ID NO: 2) y un péptido trisulfatado sYEsYLDsYDF-NH<sub>2</sub> (P4; SEQ ID NO: 3) corresponde al residuo 5-12 del ligando 1 de la glicoproteína P-selectina madura (PGSL -1) que se une a la P-selectina y juega un papel importante en la adhesión rodante de los leucocitos en el endotelio vascular. El péptido disulfatado TTPDsYGHsYDDKDTLDLNTVDK-NH<sub>2</sub> (P5; SEQ ID NO: 4) es de C5aR, un receptor acoplado a proteína G clásico que está implicado en muchas enfermedades inflamatorias. La secuencia del péptido tetrasulfatado DADSENSFsYsYsYDYLDEVAf-NH<sub>2</sub> (P6; SEQ ID NO: 5) corresponde al residuo 14-33 del receptor de quimiocinas D6, que elimina las quimiocinas CC proinflamatorias extracelulares y suprime la inflamación y la tumorigénesis. Los péptidos P4-P6 contienen múltiples residuos de sY y su síntesis plantea un desafío significativo para la eficacia de acoplamiento, la estabilidad y la eficacia de la hidrólisis de Y(OSO<sub>2</sub>F) en diferentes entornos de secuencia.

Para todos los acoplamientos en SPPS, incluido el acoplamiento del aminoácido 1, usamos 5 equiv. del aminoácido protegido de cadena lateral apropiado preactivado con HCTU/HOBt/DIPEA durante 30 min (refs). El aminoácido activado se añadió a la amina primaria unida a resina con agitación durante un período de acoplamiento de 30 a 60 min para generar un nuevo enlace amida. Cada grupo protector de Fmoc se eliminó empleando 3 aplicaciones de 2-MP al 20 % en dimetilformamida o N-metil-2-pirrolidona durante 10 min. Usamos y preferimos una solución de desprotección 95: 2.5: 2.5 = TFA: CONSEJOS: H<sub>2</sub>O (25 ° C, 180 min) para escindir el péptido de interés de la resina Rink y liberar los grupos protectores de la cadena lateral, sin embargo, El cóctel de escisión/desprotección mencionado anteriormente se comporta de manera similar. El rendimiento bruto de péptidos Y(OSO<sub>2</sub>F) llevado a cabo en una escala de 200 μmol osciló entre 77 y 89 %. Los péptidos que contienen Y(OSO<sub>2</sub>F) se pueden purificar fácilmente mediante cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (RP-HPLC), ejemplificada por DADEY(OSO<sub>2</sub>F) L-NH<sub>2</sub> (P7; SEQ ID NO: 6) con un rendimiento del 64 %. La hidrólisis de fluorosulfato en el péptido 7 se logró en etilenglicol utilizando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base (10 equiv.) y fue seguida por RP-HPLC semipreparativa usando una columna C18 y un gradiente de fase móvil de acetato de amonio/CH<sub>3</sub>CN 20 mM, revelando una conversión casi cuantitativa. (Figura 1A, S1 y S2).

En la optimización de la hidrólisis del péptido 7 que contiene Y(OSO<sub>2</sub>F) al péptido 2 que contiene sY, se observó una desulfatación significativa de sY en presencia de base en soluciones acuosas. Al tratar el péptido 7 con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> disuelto en metanol, observamos la metilación aparente de las cadenas laterales del carboxilato, presumiblemente debido a la formación de un intermedio Tyr-O-SO<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>. Aunque no se alcanza una secuencia consenso para la sulfatación de tirosina, los residuos ácidos preponderan los sitios conocidos de sulfatación de tirosina y es probable que dicha reacción secundaria ocurra con otras secuencias de tirosina sulfatadas. (Lin 1992, Kehoe 2000, Seibert 2007, Teramoto 2013) Aunque la utilización de metanol/NH<sub>3</sub>(2M)/CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> atenuó la metilación, todavía se observó. La utilización de CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> disuelto en etanol dio como resultado la etilación del péptido, de acuerdo con la formación

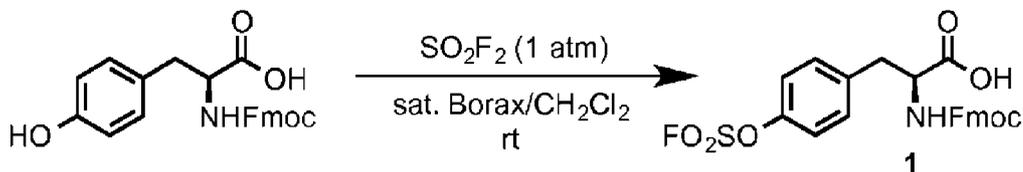
del intermedio Tyr-O-SO<sub>2</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Con Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> disuelto en isopropanol o alcohol butílico terciario, no se produjo reacción. Notablemente, mientras que Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/etilenglicol y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/1,4 butanodiol proporcionaron hidrólisis cuantitativa sin reacciones secundarias, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/1,3 propanodiol proporcionó un rendimiento <50 % de péptido sY 2 y numerosos productos secundarios.

5 Fuera del desarrollo de la metodología de hidrólisis explorada en el párrafo anterior, no hay necesidad de purificar los péptidos Y(OSO<sub>2</sub>F) crudos resultantes del tratamiento 95: 2.5: 2.5 = TFA: TIPS: H<sub>2</sub>O. Por tanto, los péptidos que contienen Y(OSO<sub>2</sub>F) en bruto se sometieron directamente a hidrólisis de arilfluorosulfato usando el método de etilenglicol/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Usando este enfoque, se obtuvieron péptidos sY P2-P6 con un rendimiento del 36-67 % (Tabla 4) después de la purificación por RP-HPLC usando la columna y las condiciones mencionadas anteriormente.

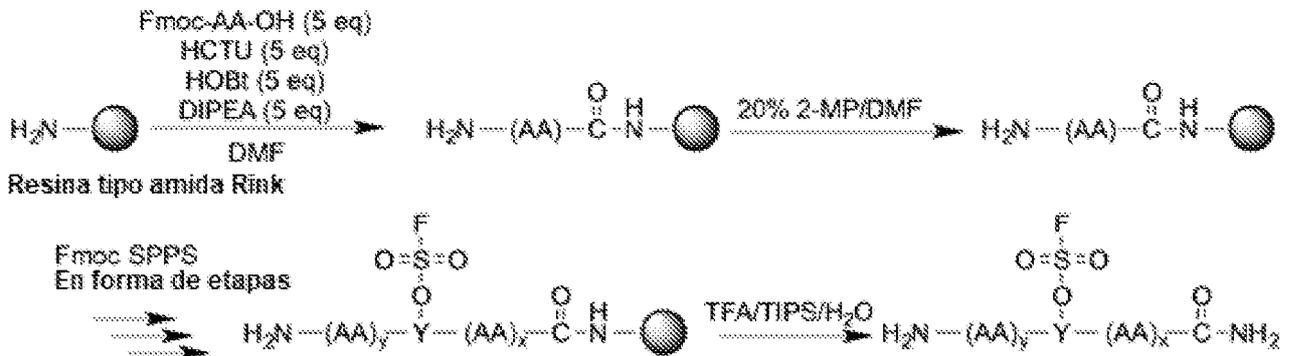
10 La síntesis de GDYDSMKEPCFR-NH<sub>2</sub>(P8; SEQ ID NO: 7), un péptido sY que contiene un residuo Cys, se logra mediante un protocolo diferente que emplea DBU como base en etilenglicol. La secuencia de 8 corresponde al residuo 19-30 de CXCR4, que es crucial para el desarrollo embrionario y se ha implicado en la metástasis del cáncer y la infección por VIH. Se ha informado que sY hace la mayor contribución a la unión de CXCR4-CXCL12. Utilizando la estrategia SPPS optimizada y la estrategia de escisión de resina/desprotección de la cadena lateral descrita anteriormente, se sintetizó con éxito el péptido crudo GDY(OSO<sub>2</sub>F)DSMKEPCFR-NH<sub>2</sub> (P9; SEQ ID NO: 8) (Tabla 4). El péptido 9 se purificó por HPLC con un rendimiento aislado del 30 % con el fin de optimizar la estrategia de hidrólisis para producir péptidos sY que contienen Cys. El método estándar de etilenglicol/Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> no funcionó bien porque parecía que generamos un péptido que contiene Cys-S-COOH. Sin embargo, la hidrólisis del péptido P9 empleando DBU al 5 % en etilenglicol que contiene ditiotreitól (DTT) al 0.5 % fue eficaz. Este enfoque proporcionó el péptido sY P8 con un rendimiento aislado del 25 % (Tabla 4). Agregar DTT fue la clave para minimizar la formación de subproductos.

La síntesis de Fmoc de péptidos que contienen Y(OSO<sub>2</sub>F) descrita en el presente documento es práctica y eficaz. Las soluciones estándar de desprotección de cadenas laterales y escisión de resina funcionan bien. Se introducen dos protocolos de hidrólisis de fluorosulfato diferentes para la producción eficiente de péptidos sY. El método utilizado depende de si el péptido carece o contiene un residuo Cys. La síntesis fácil descrita en este documento aprovecha la reactividad única de los fluoruros de azufre (VI). Este enfoque puede implementarse fácilmente mediante instalaciones de síntesis de péptidos comerciales y académicas.

Esquema 1. Síntesis de aminoácido 1 protegido



30 Esquema 2. Descripción de la síntesis de péptido que contiene (Y(OSO<sub>2</sub>F))



Esquema 3. Descripción de la hidrólisis de arilfluorosulfato para proporcionar péptidos sY

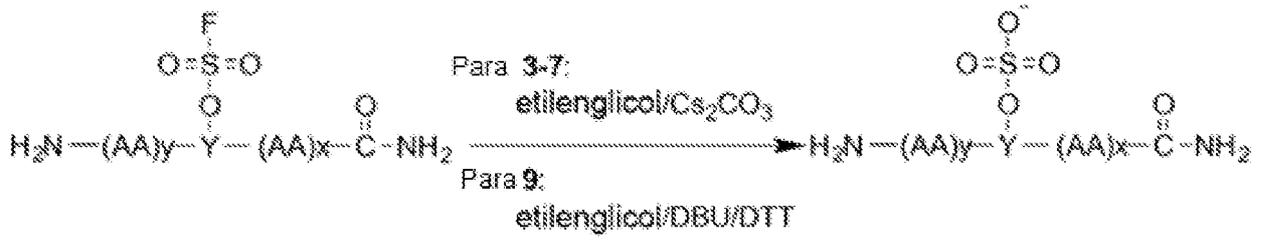
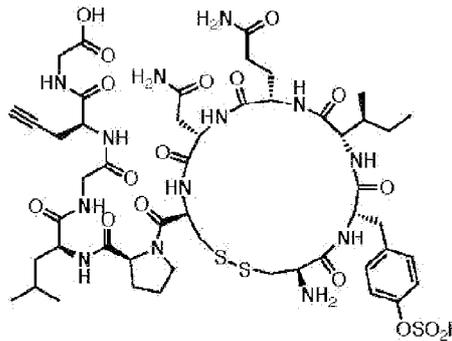


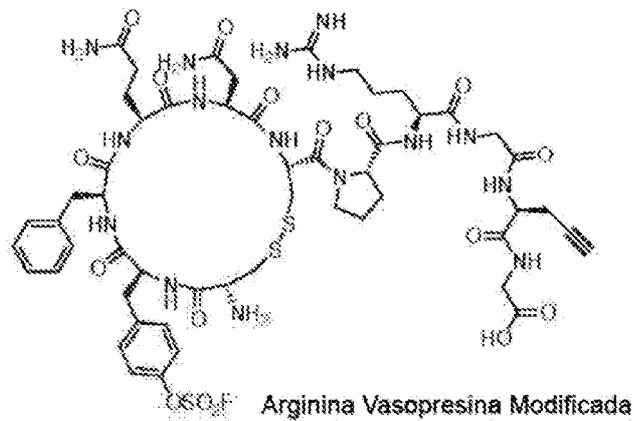
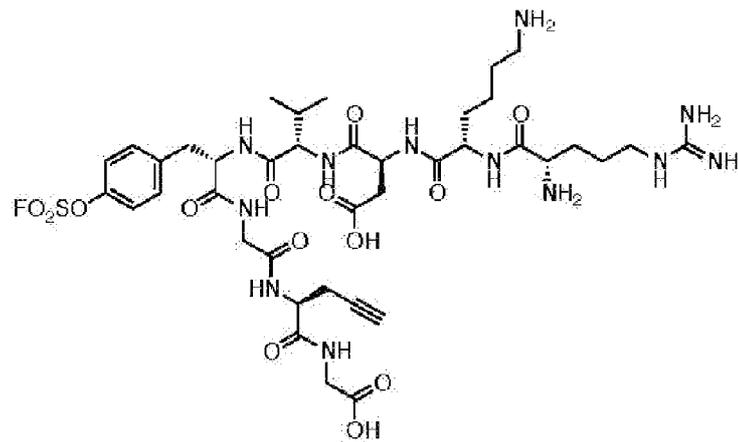
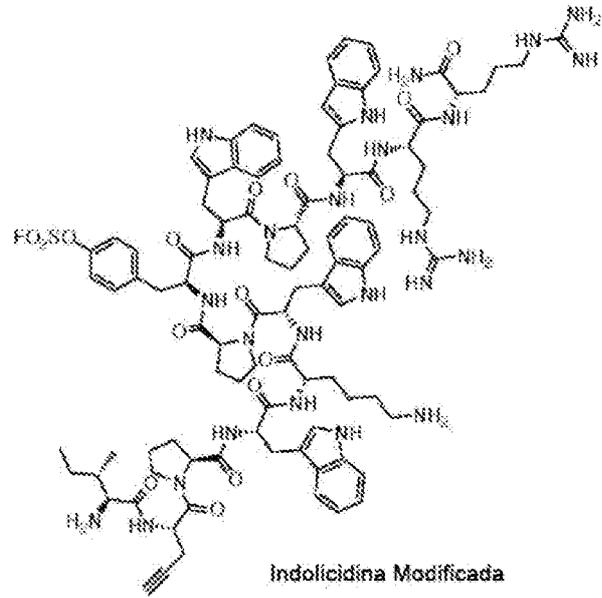
Tabla 4

Péptido	Proteína	Secuencia	Rendimiento aislado	SEQ ID NO:
P2	EGFR (988-993)	DADEsYL-NH2	67 %	SEQ ID NO: 1
P3	PGSL-1 (5-12)	YEsYLDYDF-NH2	54 %	SEQ ID NO: 2
P4	PGSL-1 (5-12)	sYEsYLDsYDF-NH2	58 %	SEQ ID NO: 3
P5	C5aR (7-28)	TTPDsYGHsYDDKDTLD LNTPVDK-NH2	54 %	SEQ ID NO: 4
P6	D6 (14-33)	DADSENSsFsYsYsYDsY LDEVAf-NH2	36 %	SEQ ID NO: 5
P7	EGFR (988-993)	DADEY(OSO2F)L-NH2	64 %	SEQ ID NO: 6
P8	CXCR4 (19-30)	GDsYDSMKEPCFR-NH2	25 %	SEQ ID NO: 7
P9	CXCR4 (19-30)	GDY(OSO2F)DSMKEPC FR-NH2	30 %	SEQ ID NO: 8

5 Se sintetizaron otros cuatro derivados de fármacos peptídicos comerciales usando fluorosulfato-Fmoc tirosina: timopentina LY001: RKDVYg\*GG (SE ID NO: 9); Oxitocina LY002: cCYIQNCPLG\*GG (SEQ ID NO: 10); arginina vasopresina (2 formas modificadas) LY003: CYFQNCPRG\*GG (SEQ ID NO: 11); e indolicidina LY005: 1\*GPWKWPYWPWRR-NH2 (SEQ ID NO: 12) donde Y es tirosina modificada (fluorosulfonada) y \*G es propargilglicina.



Oxitocina modificada

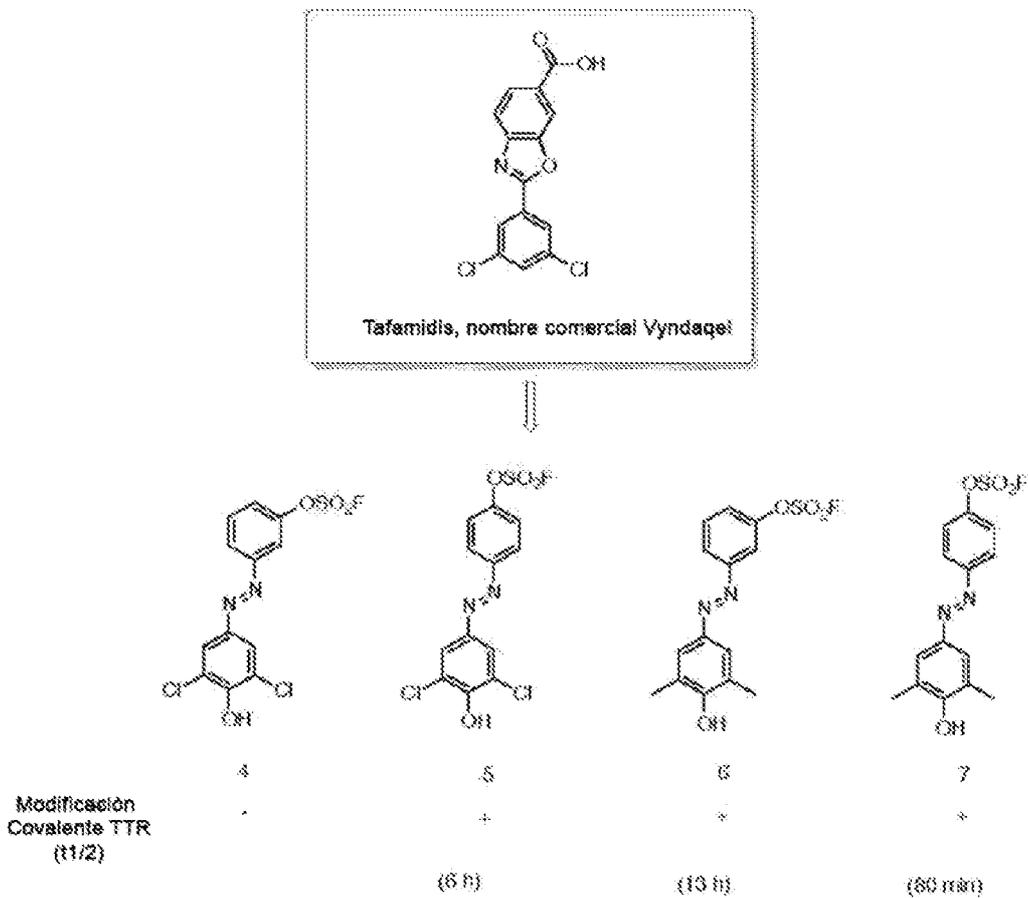


- 5 Los grupos éster de fluorosulfato de tales péptidos también se pueden convertir en ésteres de sulfato mediante hidrólisis selectiva con carbonato de cesio y amoníaco en metanol. Por ejemplo, la indolicidina modificada se hidrolizó

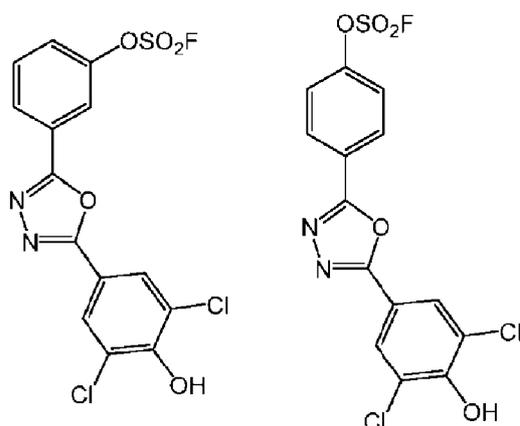
al correspondiente éster de sulfato según se verificó mediante LCMS después de la transferencia directa a tampón PBS.

Ejemplo 4. Sustratos de fluorosulfato TTR.

5 Un grupo funcional  $\text{ArOSO}_2\text{F}$  puede servir como modificador covalente en el diseño de fármacos. Casi el 30 % de los fármacos comercializados cuyas dianas moleculares son las enzimas actúan por inhibición irreversible. J. Singh, R.C. Petter, T. A. Baille, A. Whitty, Nat. Rev. Drug Discov. 2011, 10, 307-317. Al instalar un grupo funcional  $\text{ArOSO}_2\text{F}$  en análogos azo de tafamidis, un sustrato estabilizador reversible de transtiretina (TTR), los análogos se pueden transformar en un estabilizador irreversible. Los análogos de moléculas pequeñas de tafamidis reaccionan con la proteína TTR en tampón PBS (la vida media es de aproximadamente 80 min). Como se muestra a continuación, la instalación de un grupo- $\text{OSO}_2\text{F}$  mediante el procedimiento general para reacciones de compuestos fenólicos con  $\text{SO}_2\text{F}_2$  gaseoso (Ejemplo 1 (J)), arriba, cambia el inhibidor original reversible a versiones irreversibles (es decir, compuestos azo 4, 5, 6 y 7) que tenían vidas medias que variaban desde aproximadamente 80 min hasta más de 6 horas después de la reacción con TTR.

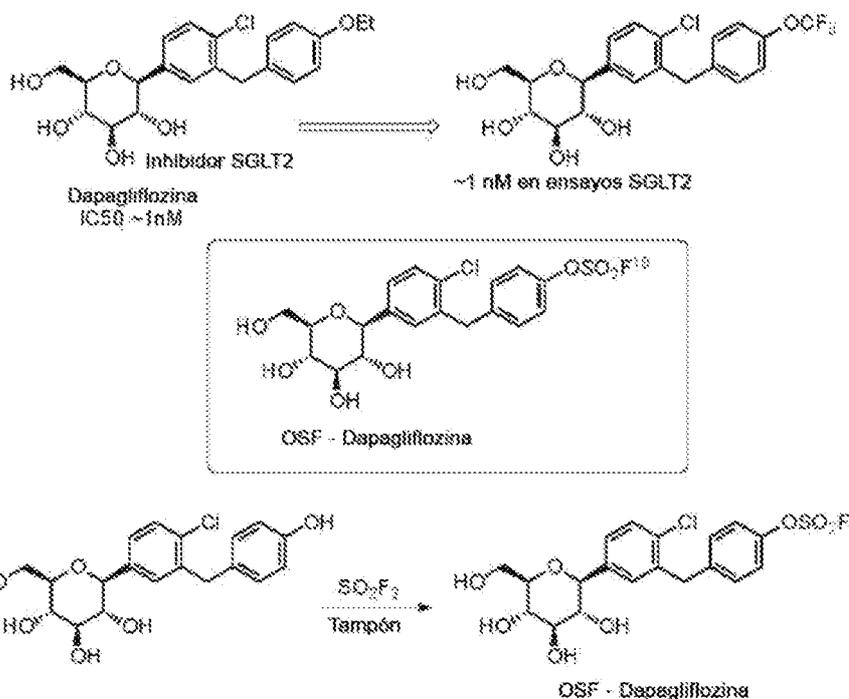


15 Además, también se han preparado compuestos en los que el grupo diazo ha sido reemplazado por un oxadiazol. Estos compuestos también exhibieron actividad de unión a TTR con unión covalente al sitio activo, aunque con hidrólisis posterior por un residuo de lisina para formar una lisina sulfatada en el sitio activo.



Ejemplo 5. Compuestos de fluorosulfato para aplicaciones de exploración de PET con  $^{18}\text{F}$ .

Debido a su estabilidad y capacidad para mantener la afinidad de la molécula original,  $\text{ArOSO}_2\text{F}$  es un compuesto útil para realizar exploraciones PET con  $^{18}\text{F}$  para moléculas pequeñas, péptidos y proteínas. Si se produce una reacción covalente, el ion fluoruro de liberación rápida se confirmará fácilmente mediante el enriquecimiento del ion  $^{18}\text{F}$  en los huesos, que luego sería detectable mediante técnicas de exploración PET. Las condiciones de reacción son simples, rápidas y proporcionan una carga directa de  $^{18}\text{F}$  en la molécula diana. Por ejemplo, un compuesto con un grupo fenol se puede hacer reaccionar con gas fluoruro de sulfurilo durante aproximadamente 1-2 horas en tampón en condiciones suaves para producir un compuesto  $\text{Ar-OSO}_2\text{F}$ . La tasa de conversión muy alta permite simplemente eliminar el tampón sin purificación. El intercambio posterior de  $^{19}\text{F}$  por  $^{18}\text{F}$  se puede realizar fácilmente mediante, por ejemplo, exposición a  $\text{Ag}^{18}\text{F}$ , o preferiblemente a bifluoruro de  $^{18}\text{F}$ . Las proteínas son una diana atractiva para esta aplicación, ya que actualmente no se conoce una forma química simple de instalar una pieza lo suficientemente pequeña que contenga una molécula F estable en las proteínas. Este proceso es similar a la bioconjugación conocida; sin embargo, esto generalmente requiere múltiples etapas y moléculas más grandes. Por ejemplo, la derivatización de dapagliflozina reemplazando el grupo OEt con un grupo  $\text{OSO}_2\text{F}$  proporciona un medio de acceder a una versión  $^{18}\text{F}$  de dapagliflozina mediante intercambio  $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ .

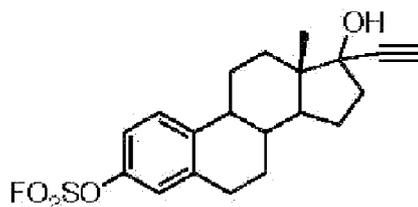


Se ha utilizado O-(2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoroetil)-L-tirosina como reactivo de PET en un estudio clínico. La O-fluorosulfonyl-L-tirosina es un análogo de éster de fluorosulfonylo de O-(2-fluoroetil)-L-tirosina, y es estable en lisados de células HEK durante al menos 3 horas, lo que es una bioestabilidad suficiente para aplicaciones de PET. La versión  $^{18}\text{F}$  de O-fluorosulfonyl-L-tirosina se puede utilizar para la obtención de imágenes de PET, y se puede preparar rápida y eficazmente mediante el intercambio de  $^{19}\text{F}$  por  $^{18}\text{F}$  mediante el contacto de O-fluorosulfonyl-L-tirosina no radiomarcada con bifluoruro de potasio enriquecido con  $^{18}\text{F}$  y un agente complejante de potasio en un disolvente tal como acetonitrilo.

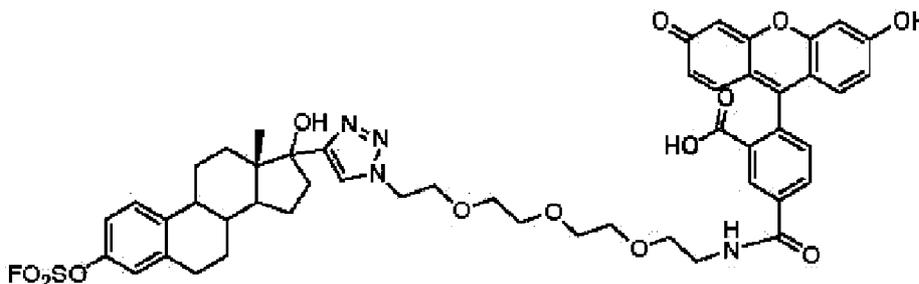
Ejemplo 6. Compuestos de fluorosulfato como reactivos "click-tag" y sondas para el descubrimiento de fármacos.

La inclusión de un grupo  $\text{SO}_2\text{F}$  en una molécula biológicamente activa también puede proporcionar una oportunidad para sondear el sitio activo de las moléculas receptoras (por ejemplo, mediante la reacción covalente del resto fluorosulfonilo con una cadena lateral de aminoácidos de un receptor cuando la molécula fluorosulfonilada está acoplada en el sitio activo). A este respecto, el grupo  $\text{SO}_2\text{F}$  también puede combinarse convenientemente con otras sondas funcionales/grupos de unión, para participar en reacciones de acoplamiento adicionales con otros materiales útiles, tales como tintes u otros marcadores. Por ejemplo, una molécula con un grupo  $\text{SO}_2\text{F}$  y un grupo alquínico se puede utilizar como socio de acoplamiento en una reacción de acoplamiento "click" azida/alquino. Este proceso proporciona un medio conveniente y selectivo para diseñar nuevas sondas basadas en fluorosulfonilo que incluyen marcadores u otros grupos útiles unidos a la estructura del fármaco biológicamente activo.

En un ejemplo, el fluorosulfato de etinilestradiol se hizo reaccionar fácilmente con un derivado de fluoresceína azo-sustituido mediante una reacción de complejación de azida/alquino catalizada por cobre ("reacción de click") para anclar el derivado de estradiol a la fluoresceína sin afectar al grupo  $\text{OSO}_2\text{F}$ .



Peso Molecular: 378.46



Sonda-etinilestradiol –  $\text{OSO}_2\text{F}$

Peso Molecular: 955.01

En el caso del etinilestradiol, el resto alquino ya es parte de la estructura normal del fármaco. Alternativamente, se puede introducir un alquino por separado en la estructura del fármaco además del grupo fluorosulfonilo, tal como en los compuestos de propargil vancomicina fluorosulfonilados, vancomicina-FS-1 y vancomicina-FS-2, del Ejemplo 2. Tales sondas pueden reducir selectivamente sustratos para la parte biológicamente activa de la sonda de lisados celulares y otras mezclas complejas de proteínas y otras biomoléculas.

Las sondas de fluorosulfato de etinilestradiol capturan eficazmente la triptofanasa de los lisados de *E. coli*. La afinidad de la sonda de fluorosulfato de etinilestradiol descrita anteriormente para la triptofanasa se verificó con triptofanasa recombinante, que se marcó con la sonda con una modificación superior al 90 % (triptófano de 50 micromolar, sonda de 500 micromolar, en tampón TBS pH 8 durante 16 horas a 37 °C). La triptofanasa se ha implicado en la formación de biopelículas, por lo que los materiales de fluorosulfato de etinilestradiol proporcionan un medio para inhibir la formación de biopelículas.

Ejemplo 7. Unión covalente de compuestos  $\text{SO}_2\text{F}$  a sitios receptores.

El resto  $\text{SO}_2\text{F}$ , en las diversas formas descritas en el presente documento también, en algunos casos, puede proporcionar un asa para la unión covalente de compuestos orgánicos a sitios receptores que incluyen una cadena lateral de aminoácidos nucleofílicos, como un grupo OH fenólico, un grupo amino, un tiol y similares, en el sitio reactivo en una orientación que puede reaccionar para desplazar el fluoruro del azufre. Este concepto se resume en la figura 21, que ilustra gráficamente el acoplamiento de moléculas de sustrato sustituidas con fluorosulfato y fluorosulfonilo en un sitio receptor, y la reacción subsiguiente para desplazar el fluoruro y unir covalentemente la molécula de sustrato en el sitio activo. Cuando están presentes diversos fluorosulfatos o fluoruros de sulfonilo para una posible reacción con el receptor, solo las moléculas que tienen una configuración molecular apropiada interactuarán/acoplarán con el sitio activo del receptor y se unirán al sitio del receptor. Por lo tanto, este proceso se puede utilizar como un ensayo

de selección, en el que se analizan una serie de moléculas candidatas sustituidas con  $\text{SO}_2\text{F}$  (es decir, una librería) en un ensayo funcional para determinar la unión a una proteína receptora diana (véase la figura 22).

Ejemplo 8. Sulfonación selectiva de cadenas laterales de aminoácidos nucleófilos en sitios receptores activos.

Además, los compuestos  $-\text{OSO}_2\text{F}$  biológicamente activos descritos en este documento se pueden utilizar en algunos casos para sulfonar una cadena lateral de aminoácidos nucleofílicos en el sitio activo de una proteína receptora, por ejemplo, mediante la reacción inicial de un fluorosulfato acoplado al receptor para desplazar fluoruro, y la reacción subsiguiente con otra cadena lateral nucleofílica (Nu) para desplazar la molécula de sustrato y formar un grupo  $\text{Nu-SO}_3$ , como se ilustra en la figura 23. En algunos casos, si las cadenas laterales nucleofílicas comprenden tioles, puede producirse una etapa de eliminación adicional para formar un enlace disulfuro en el sitio activo, como se ilustra en la figura 24.

Ejemplo 9. Grupos funcionales basados en fluoruro de azufre (VI) en sondas que modifican de forma selectiva y covalente enzimas y no enzimas en células vivas

La activación inducida por la unión de grupos funcionales de fluoruro de azufre (VI) también se puede usar para modificar proteínas en sistemas biológicos. Las sondas de aril- $\text{SO}_2\text{F}$  y aril- $\text{OSO}_2\text{F}$  se estudiaron en células HeLa vivas utilizando ensayos basados en gel y enfoques de espectrometría de masas basados en SILAC. Se observó el marcaje selectivo de proteínas mediante sondas de aril- $\text{SO}_2\text{F}$  y aril- $\text{OSO}_2\text{F}$  y se identificaron las proteínas diana.

Examinamos la reactividad y selectividad del marcaje covalente mediante sondas de aril- $\text{SO}_2\text{F}$  y aril- $\text{OSO}_2\text{F}$  y seleccionamos las sondas SF-3 y OSF-2 para la identificación de la diana mediante la técnica SILAC (figura 25). Se encontró que las proteínas diana para ambas sondas eran enzimas funcionales no relacionadas o no enzimas. Sorprendentemente, se marcaron dos no enzimas, FABP5 y CRABP2, en ambos casos. Usando FABP5 y CRABP2 recombinantes, se confirmó el evento de marcaje y se identificó el sitio de marcaje como una tirosina funcionalmente importante en un grupo Arg-Tyr-Arg que podría unirse al grupo carboxilo en ácidos grasos (figura 26). Dado que las expresiones de estas proteínas de unión a lípidos intracelulares (iLBP) son bastante específicas de tejido, se planteó la hipótesis de que otras iLBP con esta característica estructural podrían marcarse con SF-3 y OSF-2. Dicho marcaje se confirmó usando FABP3 y FABP4 recombinantes.

Se sintetizaron inhibidores covalentes basados en SF-3 y OSF-2 (moléculas similares sin un asa de alquino) y se usaron para competir con las sondas (figura 27 (A y B)). Con concentraciones crecientes de inhibidores covalentes, se observó un evento de marcaje decreciente hacia FABP5/CRABP2, lo que sugiere que el marcaje es quimioselectivo y podría completarse a cierta concentración. Estas sondas  $\text{SO}_2\text{F}$  y  $\text{OSO}_2\text{F}$  también se usaron para examinar inhibidores no covalentes conocidos y previamente desconocidos de iLBP en células HeLa vivas (figura 27 (C)). Sorprendentemente, un inhibidor de SOAT (Avasimibe Pfizer, fase III) podría competir con el marcaje en FABP5 y CRABP2 en células HeLa vivas, lo que sugiere una fuerte unión en las bolsas de unión del sustrato. Estos estudios proporcionan una nueva forma de dirigirse covalentemente a las iLBP y sugieren que la reactividad promiscua de los grupos funcionales de fluoruro de azufre (VI) puede ajustarse y utilizarse para la modificación selectiva de proteínas.

Ejemplo 10. Ejemplos adicionales de fármacos modificados con ESF y  $\text{SO}_2\text{F}_2$  y otros compuestos biológicamente activos.

Los compuestos biológicamente activos, tales como fármacos, inhibidores de enzimas, otros agentes terapéuticos, agroquímicos (por ejemplo, herbicidas, fungicidas y pesticidas) y similares, que tienen un grupo amino nitrógeno primario o secundario colgante, son fácilmente reactivos frente al fluoruro de etilensulfonilo. (ESF), como se describe en detalle en el presente documento, para formar un derivado de ESF mediante la adición de Michael del grupo amino al doble enlace de ESF. En el caso de compuestos amino primarios, se pueden agregar uno o dos grupos ESF, controlando la estequiometría (un equivalente de ESF reemplazará un hidrógeno de una amina primaria con un grupo fluorosulfoniletilo; si se usan dos equivalentes de ESF, ambos hidrógenos del grupo amino serán reemplazados por grupos fluorosulfoniletilo). La reacción con ESF se puede llevar a cabo en presencia de grupos hidroxilo, incluidos grupos hidroxilo fenólicos, sin ninguna interferencia sustancial. Las figuras 28 a 35 proporcionan ejemplos de compuestos biológicamente activos que se pueden hacer reaccionar con ESF para formar aductos de ESF de acuerdo con los métodos descritos en este documento.

Los compuestos biológicamente activos que tienen uno o más grupos hidroxilo aromáticos o heteroaromáticos colgantes o un grupo amino secundario colgante son fácilmente reactivos hacia  $\text{SO}_2\text{F}_2$  en presencia de una base (por ejemplo, una amina terciaria) para formar ésteres de fluorosulfato con el grupo hidroxilo, o un fluorosulfamato con el grupo amino, como se describe en detalle en el presente documento. Las figuras 36 y 37 proporcionan ejemplos de compuestos biológicamente activos que se pueden hacer reaccionar con  $\text{SO}_2\text{F}_2$  en presencia de una base para formar fluorosulfatos y fluorosulfamidas, de acuerdo con los métodos descritos en este documento.

Los métodos para evaluar la actividad de los diversos compuestos biológicamente activos modificados descritos en este documento son bien conocidos en la técnica, ya que la mayoría de los compuestos centrales biológicamente activos a partir de los cuales los derivados que contienen fluorosulfonilo (por ejemplo, fluorosulfatos, fluorosulfamatos y aductos ESF, denominados colectivamente compuestos modificados con SF) se prepararon, han sido ampliamente estudiados en la literatura y muchos son o han sido medicamentos o productos comerciales. Los ejemplos no limitantes

de métodos para evaluar la actividad de algunos de los compuestos modificados con SF descritos en este documento se basan en métodos para ensayar la actividad de los compuestos parentales, como se describe en los párrafos siguientes.

- 5 La mefentermina se obtiene de Cerilliant (Saint Louis, Missouri). Se evalúa la actividad de la mefentermina modificada con SF en un ensayo como describen G. Fawaz y J. Simaan, "La taquifilaxis causada por mefentermina y tiramina", *British Journal of Pharmacology*, Vol 24 (1965) págs. 526-531.
- 10 El clorhidrato de mecamilamina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). La mecamilamina modificada con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen N. Gentile, et al., "Sexually diergic hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) responses to single-dose nicotine, continuous nicotine infusion, and nicotine withdrawal by mecamlamine in rats," *Brain Research Bulletin*, Vol 85 (2011) pp. 145-152.
- La sal de tartrato de levorlofano se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de levorlofano modificado con SF en un ensayo como lo describen B. Brdar y P. Fromageot, "Inhibition of viral RNA Synthesis by levallorphan", *FEBS Letters*, vol. 6, No 3 (1970) págs. 190-192.
- 15 El clorhidrato de naltrexona se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de naltrexona modificado con SF en un ensayo como lo describe C. Moore, "The efficacy of a low dose combination of topiramate and naltrexone on ethanol reinforcement and consumption in rat models", *Farmacología, Bioquímica y Comportamiento*, vol. 116 (2014) págs. 107-115.
- 20 La levotiroxina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Saint Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto modificado con SF en un ensayo como lo describen D. Pabla, et al., "Intestinal permeability enhancement of levothyroxine sodium by straight chain fatty acids studied in MDCK epithelial cell line", *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 40 (2010) págs. 466-472.
- 25 La liotironina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de liotironina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen S. Wu, et al., "Tissue responses to thyroid hormone in a kindred with resistance to thyroid hormone harboring a commonly occurring mutation in the thyroid hormone receptor  $\beta$  gene (P453T)" *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, Vol. 146, Issue 2 (2005) págs. 85-94.
- El metaraminol se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de metaraminol modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen A. Sagie, et al., "Effect of metaraminol during acute inferior wall myocardial infarction accompanied by hypotension: preliminary study," *Journal of the American College of Cardiology*, vol.10, Número 5 (1987) págs. 1139-1144.
- 30 La nabilona se obtiene de Sigma-Aldrich® (Saint Louis, Missouri). El compuesto de nabilona modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen J. Lile, et al., "Separate and combine effects of the cannabinoid agonists nabilone and  $\Delta$ 9-THC in humans discriminating  $\Delta$ 9-THC," *Drug and Alcohol Dependence*, Vol. 116, Issues 1-3 (2011) págs. 86-92.
- 35 La sulfadoxina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen C. Happi, et al., "Polymorphisms in Plasmodium falciparum dhfr and dhps genes and age related in vivo sulfadoxine-pyrimethamine resistance in malaria-infected patients from Nigeria" *Acta Tropica*, Vol. 95 (2005) págs. 183-193.
- 40 El sumatriptán se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto de sumatriptán modificado con SF en un ensayo como lo describen Y. Watanabe, et al., "Monitoring cortical hemodynamic changes after sumatriptan injection during migraine attack by near-infrared spectroscopy," *Neuroscience Research*, Vol. 69 (2011) págs. 60-66.
- La tacrina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto de tacrina modificado con SF en un ensayo como describen C. Gao, et al., "Tacrine induces apoptosis through lysosome- and mitochondria dependent pathway in HepG2 cells", *Toxicology In Vitro*, Vol. 28, Issue 4 (2004) págs. 667-674.
- 45 La teofilina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de teofilina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen E. Hashimoto, et al., "Adenosine as an endogenous mediator of hypoxia for induction of vascular endothelial growth factor mRNA in U-937 cells," *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 204, No. 1 (1994) págs. 318-324.
- 50 El tadalafil se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de tadalafil modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como se describe por C. Zhu, et al., "Preventive effect of phosphodiesterase 5 inhibitor Tadalafil on experimental post-pyelonphritic renal injury in rats", *Journal of Surgical Research*, Vol. 186 (2014) págs. 253-261.
- El tranexámico se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto tranexámico modificado con SF en un ensayo como describen H. Kakiuchi, et al., "Tranexamic acid induces kaolin intake stimulating

- a pathway involving tachykinin neurokinin 1 receptors in rats,” *European Journal of Pharmacology*, Vol. 723 (2014) págs. 1-6.
- 5 La vareniclina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de vareniclina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen C. Cunningham y L. McMahon, “The effects of nicotine, varenicline, and cystine on schedule-controlled responding in mice: Differences in  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor activation,” *European Journal of Pharmacology*, Vol. 654 (2011) págs. 47-52.
- 10 La vancomicina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen T. Dilworth, et al., “Vancomycin and piperacillin-tazobactam against methicillin-resistant staphylococcus aureus and vancomycin-intermediate staphylococcus aureus in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model,” *Clinical Therapeutics*, Vol. 36 (2014) págs. 1335-1344.
- La vigabatrina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto modificado con SF en un ensayo como describen J. Plum, et al., “The anti-epileptic drug substance vigabatrin inhibits taurine transport in intestinal and renal cell culture models,” *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 473 (2014) págs. 395-397.
- 15 El ácido salicílico se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como describen H. Chen, et al., “Salicylic acid mediates alternative signal transduction pathways for pathogenesis-related acidic  $\beta$ -1,3-glucanase (protein N) induction in tobacco cell suspension culture,” *Journal of Plant Physiology*, Vol. 159 (2002) págs. 331-337.
- 20 La terbutalina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen A. Hodi, et al., “Tocopherol inhibits the relaxing effect of terbutaline in the respiratory and reproductive tracts of the rat: The role of the oxidative stress index,” *Life Sciences*, Vol 105 (2014) págs. 48-55
- 25 La rotigotina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto modificado con SF en un ensayo como describen S. Oster et al., “Rotigotine protects against glutamate toxicity in primary dopaminergic cell culture,” *European Journal of Pharmacology*, Vol. 724 (2014) págs. 31-42
- El hidrocloreuro de prazosina se obtiene de Alfa Aesar® (Ward Hill, Massachusetts). El compuesto de prazosina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen A. Antonello, et al., “Design, synthesis, and biological evaluation of prazosin-related derivatives as multipotent compounds”, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 48, No. 1 (2005), págs. 28-31.
- 30 La pregabalina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto de pregabalina modificado con SF en un ensayo como lo describen K. Fink, et al., “Inhibition of neuronal  $Ca^{2+}$  influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex,” *Neuropharmacology*, Vol. 42 (2002) págs. 229-236.
- 35 La procainamida se obtiene de Alfa Aesar® (Ward Hill, Massachusetts). Se evalúa la actividad del compuesto de procainamida modificado con SF en un ensayo como lo describen B. Lee, et al., “Procainamide is a specific inhibitor of DNA methyltransferase 1,” *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 280, No. 49 (2005) págs. 40749-40756
- La procarbazona se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de procarbazona modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como se describe por D. Clive, et al., “Procarbazine is a potent mutagen at the heterozygous thymidine kinase (tk $^{+/-}$ ) locus of mouse lymphoma assay,” *Mutagenesis*, Vol. 3, No. 2 (1988) págs. 83-87.
- 40 La propafenona se obtiene de Alfa Aesar® (Ward Hill, Massachusetts). El compuesto de propafenona modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen H. Komura y M. Iwaki, “Nonlinear pharmacokinetics of propafenone in rats and humans: application of a substrate depletion assay using hepatocytes for assessment of non-20 linearity,” *Drug Metabolism and Disposition*, Vol. 33 (2005), págs. 726-732.
- 45 La protriptilina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de protriptilina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como se describe por S. Bansode, et al., “Molecular investigations of protriptyline as a multitarget directed ligand in Alzheimer’s disease,” *PLoS ONE*, Vol. 9, Issue. 8 (2014) e105196. doi:10.1371/journal.pone.0105196.
- 50 La pseudoefedrina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de pseudoefedrina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen Z. Wu, et al., “Pseudoephedrine/ephedrine shows potent anti-inflammatory activity against TNF- $\alpha$ -mediated acute liver failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine,” *European Journal of Pharmacology*, Vol. 724 (2014), págs. 112-121.
- El ramipril se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto de ramipril modificado con SF en un ensayo como se describe por X. Ji, et al., “Comparison of cardioprotective effects using

ramipril and DanShen for the treatment of acute myocardial infarction in rats," *Life Sciences*, Vol. 72 (2003) págs. 1413-1426.

La rasagilina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de rasagilina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen Y. Aluf, et al., "Selective inhibition of monoamine oxidase A or B reduces striatal oxidative stress in rats with partial depletion of the nigro-striatal dopaminergic pathway," *Neuropharmacology*, Vol. 65 (2013) pp. 48-57.

La reboxetina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de reboxetina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen B. Benedetto, et al., "N-desalkylquetiapine activates ERK1/2 to induce GDNF release in C6 glioma cells: A putative cellular mechanism for quetiapine as antidepressant," *Neuropharmacology*, Vol. 62 (2012) págs. 209-216.

La rimantadina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto de rimantadina modificado con SF en un ensayo como describen G. Stamatiou, et al., "Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 11 (2003) p. 5485-5492.

La ritodrina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de ritodrina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describe F. Plenge-Tellechea, et al., "Ritodrine inhibition of the plasma membrane Ca<sup>2+</sup>-ATPase from human erythrocyte," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, September 15, Vol. 357, No. 2 (1998) págs. 179-184.

La S-adenosilmetionina se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de s-adenosilmetionina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen F. Zhang, et al., "S-adenosylmethionine inhibits the activated phenotype of human hepatic stellate cells via Rac1 and Matrix metalloproteinases," *International Immunopharmacology*, Vol. 19 (2014) págs. 193-200.

El salmeterol se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). El compuesto de salmeterol modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen Andrea Teschemacher y Horst Lemoine, "Kinetic analysis of drugreceptor interactions of long-acting  $\beta_2$  sympathomimetics in isolated receptor membranes: evidence against prolonged effects of salmeterol and formoterol on receptor-coupled adenylyl cyclase", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 288, No. 3 (1999) págs. 1084-1092.

La saxagliptina se obtiene de Astatech Inc. (Bristol, Pensilvania). El compuesto de saxagliptina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen J. Kosaraju, et al., "Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease", *Neuropharmacology*, Vol 72 (2013) págs. 291-300.

La sitagliptina se obtiene de Astatech Inc. (Bristol, Pensilvania). Se evalúa la actividad del compuesto de sitagliptina modificado con SF en un ensayo como lo describe Tremblay, A., "Effects of sitagliptin therapy on markers of low-grade inflammation and cell adhesion molecules in patients with type 2 diabetes", *Metabolism Clinical and Experimental*, Vol 63 (2014) págs. 1131-1148.

La esparfloxacina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de esparfloxacina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describe E. Efthimiadou, et al., "Mononuclear dioxomolybdenum (VI) complexes with the quinolones enrofloxacin and sparfloxacin: Synthesis, structure, antibacterial activity and interaction with DNA", *Polyhedron*, Vol. 27 (2008) págs. 349-356.

La gabapentina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de gabapentina modificado con SF en un ensayo como se describe por F. Kilic, et al., "Antinociceptive effects of gabapentin & its mechanism of action in experimental animal studies", *Indian J. Med. Res.*, May; 135(5) (2012) págs. 630-635.

El clorhidrato de sertralina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de sertralina modificado con SF en un ensayo como describen R. Vijaya y K. Ruckmani, "In vitro and In vivo characterization of the transdermal delivery of sertraline hydrochloride Films," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 19, No. 6 (2011) págs. 424-432.

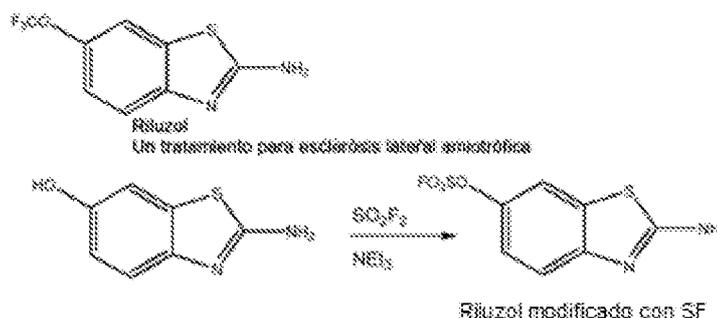
El lisinopril se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de lisinopril modificado con SF en un ensayo como describen C. Constantinescu, et al., "Catopril and lisinopril suppress production of interleukin-12 by human peripheral blood mononuclear cells," *Immunology Letters*, 62 (1998) págs. 25-31.

La anfetamina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de anfetamina modificado con SF en un ensayo como lo describen T. Kanbayashi, et al., "Implication of dopaminergic mechanisms in the wake-promoting effects of amphetamine: A study of D- and L-derivatives in canine narcolepsy," *Neuroscience*, Vol. 99, No. 4 (2000) págs. 651-659.

- La fluoxetina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de fluoxetina modificado con SF en un ensayo como describen M. Bianchi, et. al., "Effects of chlomipramine and fluoxetine on subcutaneous carrageenin-induced inflammation in the rat," *Inflammation Research*, Vol. 44 (1995), págs. 466-469.
- 5 El bupropión se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de bupropión modificado con SF en un ensayo como describe S. Learned-Coughlin, "In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography," *Biological Psychiatry*, Vol. 54 (2003), págs. 800-805.
- 10 El nadolol se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de nadolol modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen W. Wu y S. Pruett, "Suppression of splenic natural killer cell activity in a mouse model for binge drinking. II. Role of the neuroendocrine system," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 278 (1996) págs. 1331-1339.
- El sulfato de albuterol se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de albuterol modificado con SF en un ensayo como describen J. Cancado, et. al., "Effect of airway acidosis and alkalosis on airway vascular smooth muscle responsiveness to albuterol," *BMC Pharmacology and Toxicology*, (2015) 16: 9.
- 15 La fentermina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Round Rock, TX). Se evalúa la actividad del compuesto de fentermina modificado con SF en un ensayo como describen J. Kang, et. al., "Randomized controlled trial to investigate the effects of a newly developed formulation of phentermine diffuse-controlled release for obesity," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Vol. 12 (2010) págs. 876-882.
- 20 El atenolol se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de atenolol modificado con SF en un ensayo como se describe por S. Dey, et. al., "Formulation and evaluation of fixed-dose combination of bilayer gastroretentive matrix tablet containing atorvastatin as fast-release and atenolol as sustained-release," *Biomed Research International*, Volume 2014, Article ID 396106, 12 páginas.
- 25 El cefadroxilo se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de cefadroxilo modificado con SF en un ensayo como se describe por X. Chen, et. al., "Effect of transporter inhibition on the distribution of cefadroxil in rat brain," *Fluid Barriers of the CNS*, (2014) 11:25.
- La warfarina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de warfarina modificado con SF en un ensayo como se describe por T. Li, et. al., "Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase," *Nature*, Vol. 427 (2004) pág. 541-543.
- 30 El butorfanol se obtiene de Sigma-Aldrich® (St. Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto de hidromorfona modificada con SF en un ensayo como describen S. Walsh, et. al., "Enadoline, a selective kappa opioid agonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans," *Psychopharmacology*, Vol. 157 (2001) págs. 151-162.
- 35 El clorhidrato de hidromorfona se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de hidromorfona modificada con SF en un ensayo como describen S. Walsh, et. al., "Enadoline, a selective kappa opioid agonist: comparison with butorphanol and hydromorphone in humans," *Psychopharmacology*, Vol. 157 (2001) págs. 151-162.
- El estradiol se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de estradiol modificado con SF en un ensayo como se describe por V. Pentikainen, et. al., "Estradiol acts as a germ cell survival factor in the human testis in vitro," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 85, Vol. 5 (2000) págs. 2057-2067.
- 40 La indolicidina se obtiene de AnaSpec, Inc. (Fremont, California). Se evalúa la actividad del compuesto de indolicidina modificada con SF en un ensayo como describen Selsted, et. al., "Indolicidin, a Novel Bactericidal Tridecapeptide Amide from Neutrophils," *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 267, No. 7, Issue of March 5 (1992) págs. 4292-4295.
- 45 La timopentina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de timopentina modificado con SF en un ensayo como describen Fan, et. al., "Thymopentin (TP5), an immunomodulatory peptide, suppresses proliferation and induces differentiation in HL-60 cells," *Biochimica et Biophysica Acta*, Vol. 1763 (2006) págs. 1059-1066.
- 50 La oxitocina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de oxitocina modificado con SF en un ensayo como se describe en U.S. Pharmacopeia Pharmacopeial Forum: Volumen No. 29 (6) p. 1946.
- La arginina vasopresina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de arginina vasopresina modificada con SF en un ensayo como se describe en el U.S. Pharmacopeia Pharmacopeial Forum: Volumen No. 29 (6) 31 (4) p. 1127.

- El tetrahidrocannabinol se obtiene de Sigma-Aldrich® (Saint Louis, Missouri). El compuesto de tetrahidrocannabinol modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen M. Parolini y A. Binelli, "Oxidative and genetic responses induced by  $\Delta^9$ -Tetrahydrocannabinol ( $\Delta^9$ -THC) to *Dreissena polymorpha*," *Science of the Total Environment*, Vol. 468-469 (2014) págs. 68-76.
- 5 El metilfenidato se obtiene de Sigma-Aldrich® (Saint Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto de metilfenidato modificado con SF en un ensayo como lo describen A. Issy y E. Del Bel, "7-Nitroimidazole blocks the prepulse inhibition disruption and c-Fos increase induced by methylphenidate," *Behavioural Brain Research*, Vol. 262 (2014) págs. 74-83.
- 10 La desloratadina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de desloratadina modificado con SF en un ensayo como lo describen Y. Lin, et al., "Design, synthesis and biological activity evaluation of desloratadine analogues as H1 receptor antagonists," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 21 (2013) págs. 4178-4185.
- 15 La anisomicina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de anisomicina modificado con SF en un ensayo como se describe por X. Guo, et al., "Epigenetic mechanisms of amyloid- $\beta$  production in anisomycin-treated SH-SY5Y cells," *Neuroscience*, Vol. 194 (2011) págs. 272-281.
- 20 La estrobilurina F se aísla como describen A. Fredenhagen, et al., "Strobilurins F, g and H, three new antifungal metabolites from *Bolineau Lutea* l. fermentation, isolation and biological activity," *The Journal of Antibiotics*, Vol. XLIII, No. 6 (1990) págs. 655-660. Se evalúa la actividad del compuesto de estrobilurina modificado con SF en un ensayo como lo describen J. Sudisha, et al., "Comparative efficacy of strobilurin fungicides against downy mildew disease of pearl millet," *Pesticide biochemistry and Physiology*, Vol. 81 (2005) págs. 188-197.
- La ciclopamina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de ciclopamina modificado con SF en un ensayo como lo describen T. Takahasi, et al., "cyclopamine induces eosinophilic differentiation and upregulates CD44 expression in myeloid leukemia cells," *Leukemia Research*, Vol. 35 (2011) págs. 638-645.
- 25 La capsaicina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de capsaicina modificado con SF en un ensayo como se describe por R. Terayama, et al., "Assessment of intraoral mucosal pain induced by the application of capsaicin," *Oral Biology*, Vol. 59 (2014) págs. 1334-1341.
- 30 La trifloxistrobina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de trifloxistrobina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen B. Zhu, et al., "Assessment of trifloxystrobin uptake kinetics, developmental toxicity and mRNA expression in rare minnow embryos," *Chemosphere*, Vol. 120 (2015) págs. 447-455.
- 35 El imidacloprid se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de imidacloprid modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen X. Yang, et al., "Two cytochrome P450 genes are involved in imidacloprid resistance in field populations of the whitefly, *Bemisia tabaci*, in China," *Pesticide Biochemistry and Physiology*, Vol. 107, Issue 3 (2013) págs. 343-350.
- La acetamiprid se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de acetamiprid modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen T. Cavas, et al., "In vitro genotoxicity evaluation of acetamiprid in CaCo2 cells using the micronucleus, comet and  $\gamma$ H2AX foci assays," *Pesticide Biochemistry and Physiology*, Vol. 104 (2012) págs. 212-217.
- 40 El nitenpiram se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de nitenpiram modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen T. Perry, et al., "Effects of mutations in *Drosophila* nicotinic acetylcholine receptor subunits on sensitivity to insecticides targeting nicotinic acetylcholine receptors," *Pesticide Biochemistry and Physiology*, Vol. 102 (2012) págs. 56-60.
- 45 El fipronil se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de fipronil modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen C. Baker, et al., "Efficacy of a novel topical combination of fipronil, (S)-methoprene, eprinomectin and praziquantel against adult and immature stages of the cat flea (*Ctenocephalides felis*) on cats," *Veterinary Parasitology*, Vol. 202 (2014) pág. 54-58.
- 50 El lufenurón se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de lufenurón modificado con SF en un ensayo como se describe por M. Breijo, et al., "An insect growth inhibitor - lufenuron - enhances albendazole activity against hydatid cyst," *Veterinary Parasitology*, Vol. 181 (2011) págs. 341-344.
- El fluconazol se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de fluconazol modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen Q. Yu, et al., "In vitro activity of verapamil alone and in combination with fluconazole or tunicamycin against *Candida albicans* biofilms," *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 41 (2013) 179-182.

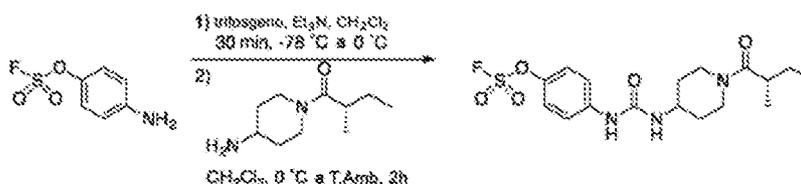
- La nitroxolina (8-hidroxi-5-nitroquinolina) se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de nitroxolina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen G. Murugasu-Oei y T. Dick, "In vitro activity of the chelating agents nitroxoline and oxine against mycobacterium bovis BCG," *International Journal of Anti microbial Agents*, Vol. 18 (2001) págs. 579-582.
- 5 La pentazocina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Saint Louis, Missouri). El compuesto de pentazocina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen P. Martin, et al., "The sigma receptor ligand (+)- pentazocine prevents apoptotic retinal ganglion cell death induced in vitro by homocysteine and glutamate," *Molecular Brain Research*, Vol. 123, Issues 1-2 (2004) págs. 66-75.
- 10 La isocarboxazida se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de isocarboxazida modificado con SF en un ensayo como lo describen A. Klegeris y P. McGeer, "R-(-)-Deprenyl inhibits monocytic THP-1 cell neurotoxicity independently of monoamine oxidase inhibition," *Experimental Neurology*, Vol. 166 (2000) págs. 458-464.
- 15 La indapamida se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de indapamida modificado con SF en un ensayo como se describe por C. Ren, et al., "Design and in vivo evaluation of an indapamide transdermal patch," *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 370 (2009) págs. 129-135.
- La ketamina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Round Rock, Texas). El compuesto de ketamina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen G. Vasconcelos, et al., "Alpha-lipoic acid alone and combined with clozapine reverses schizophrenia-like symptoms induced by ketamine in mice: participation of antioxidant, nitrenergic and neurotrophic mechanisms," *Schizophrenia Research*, Vol. 165 (2015) págs. 163-170.
- 20 La lomefloxacin se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de lomefloxacin modificado con SF en un ensayo como lo describen Y. Zhou, et al., "Synthesis, cytotoxicity and topoisomerase II inhibitory activity of lomefloxacin derivatives," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 23 (2013) págs. 2974-2978.
- 25 La moxifloxacin se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de moxifloxacin modificado con SF en un ensayo como lo describen F. Hurtado, et al., "Enhanced penetration of moxifloxacin into rat prostate tissue evidenced by microdialysis," *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol. 44, Issue 4 (2014) págs. 327-333.
- 30 La paroxetina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). Se evalúa la actividad del compuesto de paroxetina modificado con SF en un ensayo como lo describe Y. Sugimoto, et al., "Involvement of the sigma receptor in the antidepressant-like effects of fluvoxamine in the forced swimming test in comparison with the effects elicited by paroxetine," *European journal of Pharmacology*, Vol. 696, Issues 1-3 (2012) págs. 96-100.
- 35 La metazolamida se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de metazolamida modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen M. Corena, et al., "Degradation and effects of the potential mosquito larvicides methazolamide and acetazolamide in sheepshead minnow (*Cyprinodon variegatus*)," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Vol. 64 (2006) págs. 369-376.
- El metilfenidato se obtiene de Sigma-Aldrich® (Saint Louis, Missouri). Se evalúa la actividad del compuesto de metilfenidato modificado con SF en un ensayo como lo describen C. Wrenn, et al., "Effects of clonidine and methylphenidate on motor activity in Fmr1 knockout mice," *Neuroscience Letters*, Vol. 585 (2015) págs. 109-113.
- 40 El milnacipran se obtiene de Sigma-Aldrich® (Round Rock, Texas). Se evalúa la actividad del compuesto de milnacipran modificado con SF en un ensayo como lo describen M. Yamauchi, et al., "A combination of mirtazapine and milnacipran augments the extracellular levels of monoamines in the rat brain," *Neuropharmacology*, Vol. 62 (2012) págs. 2278-2287.
- 45 La maprotilina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de maprotilina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen C. Jan, et al., "Mechanism of maprotiline-induced apoptosis: Role of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, ERK, JNK and caspase-3 signaling pathways," *Toxicology*, Vol. 304 (2013) 1-12.
- La Nortriptilina se obtiene de Sigma-Aldrich® (Milwaukee, Wisconsin). El compuesto de nortriptilina modificado con SF se evalúa para determinar su actividad en un ensayo como lo describen C. Piubelli, et al., "Nortriptyline influences protein pathways involved in carbohydrate metabolism and actin-related processes in a rat gene-environment model of depression," *European Neuropsychopharmacology*, Vol. 21, Núm. 7 (2011) págs. 545-562.
- 50 Además, se puede preparar un análogo de fluorosulfato del fármaco Riluzol, que se usa para tratar la esclerosis lateral amiotrófica, mediante la reacción de 2-amino-6-hidroxi-benzotiazol comercialmente disponible con SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub> en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina), como se muestra a continuación.



Ejemplo 11. Inhibidores de epoxidasa hidrolasa soluble (sEH).

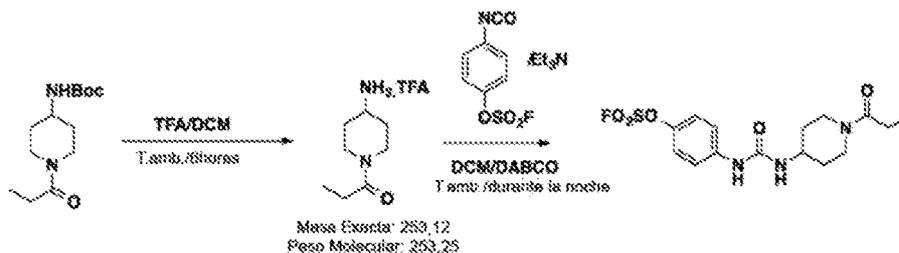
La epóxido hidrolasa soluble (sEH) es una enzima homodimérica bifuncional con actividad hidrolasa y fosfatasa, la sEH se expresa en gran medida en el hígado, pero también se expresa en tejidos como el endotelio vascular, leucocitos, glóbulos rojos, células del músculo liso, adipocitos, así como el túbulo proximal del riñón. La sEH metaboliza los ácidos cis-epoxieicosatrienoicos (EET) así como otros mediadores de lípidos y, como tal, la sEH desempeña un papel en varias enfermedades que incluyen hipertensión, hipertrofia cardíaca, arteriosclerosis, lesión por isquemia cerebral y cardíaca, cáncer y dolor. Los derivados de fluorosulfonilo de inhibidores de epóxido hidrolasa soluble (sEH) son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por sEH.

10 A. Síntesis de (S)-4-(3-(1-(2-metilbutanoil)piperidin-4-il)ureido)fenilo sulfurofluoridato



Se disolvieron 4-aminofenil sulfurofluoridato (también conocido como anilina-4-fluorosulfato; 80 mg, 419  $\mu$ mol, 1.0 eq) y trietilamina (Et<sub>3</sub>N; 46.5 mg, 461  $\mu$ mol, 1.1 eq) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) con agitación a -78 °C. Se añadió gota a gota triphosgeno (46 mg, 155  $\mu$ mol, 0.37 eq) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a -78 °C. A continuación, los reactivos se calentaron a 0 °C y se agitaron durante 30 min. Después de eso, los reactivos y los productos de reacción se enfriaron a 0 °C. (S)-1-(4-aminopiperidin-1-il)-2-metilbutan-1-ona (84 mg, 461  $\mu$ mol, 1.2 eq) y Et<sub>3</sub>N (46.5 mg, 461  $\mu$ mol, 1.1 eq) disueltos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (DCM); (5 ml) se agregaron lentamente y la mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 h. Después, la reacción se inactivó con la adición de una solución de HCl (1 M, 15 ml). Se recogió una capa orgánica de la mezcla de reacción y la capa acuosa restante se extrajo adicionalmente con EtOAc tres veces. Las capas orgánicas obtenidas se combinaron y lavaron con una solución saturada de NaCl. La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El producto obtenido (85 mg; 50.6 %) se eluyó mediante cromatografía ultrarrápida con (EtOAc: Hexano/7: 3). El producto se purificó adicionalmente mediante cristalización (MeOH con agua). Rendimiento 50.6 %. <sup>1</sup>H RMN (d<sub>6</sub>-DMSO, 300 Mhz):  $\delta$  0.80-0.90 (m, 3H), 0.97 (t, J = 5 Hz, 3H), 1.2-1.4 (m, 3H), 1.4-1.6 (m, 1H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.7-2.9 (m, 2H), 3.16 (t, J = 12 Hz, 1H), 3.6-3.8 (m, 1H), 3.88 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.21 (br, 1H), 6.32 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.68 (d, J = 8 Hz, 1H); punto de fusión (°C): 186.5-188.0 (187.3).

B. Síntesis de 4-(3-(1-propionilpiperidin-4-il)ureido)fenil sulfurofluoridato

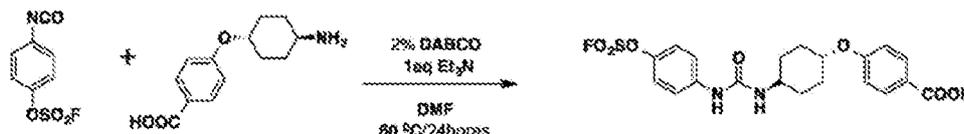


30 B (a). 26 mg (escala de 0.1 mmol) de terc-butil (1-propionilpiperidin-4-il) carbamato disueltos en 0.5 ml de DCM, 0.5 ml de TFA añadidos a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente y el exceso de TFA se eliminaron mediante evaporación rotatoria y se secaron al vacío. La sal cruda de TFA se disolvió de nuevo en DCM y se sometió directamente al siguiente paso.

B (b). Se añadieron 1.1 eq de Et<sub>3</sub>N para liberar la sal de TFA/amina usando DCM como disolvente. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc al 100 %, Rf: 0.14) para dar el producto como un sólido blanco (escala de 0.1 mmol, 24 mg, rendimiento del 65 % en dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 4.37 (dtd, *J* = 13.6, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 3.90 (dtd, *J* = 14.1, 4.0, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (tt, *J* = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 3.22 (ddd, *J* = 14.2, 11.5, 2.9 Hz, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 14.0, 11.6, 3.1 Hz, 1H), 2.41 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.08 - 1.87 (m, 2H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H);

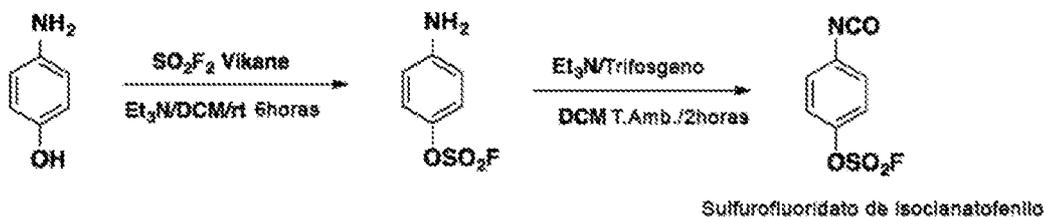
<sup>19</sup>F RMN (376 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 35.02; ESI-MS (*m/z*): 374 [MH].

C. Síntesis de ácido 4-(((1s, 4s)-4-(3-(4-((fluorosulfonil)oxi)fenil)ureido)ciclohexil)oxi)benzoico



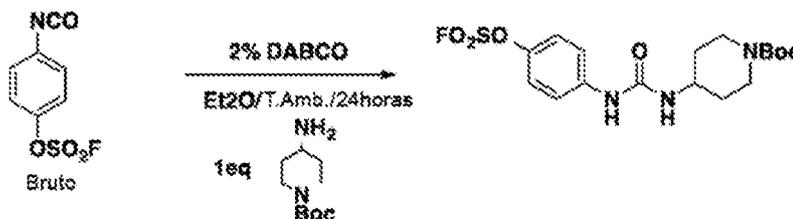
10 Se disolvieron 24 mg (0.1 mmol) de ácido 4-(((1r, 4r)-4-aminociclohexil)oxi)benzoico en 0.5 ml de DMF, se añadió 15 µL de Et<sub>3</sub>N a la solución. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió con una jeringa 0.1 ml de solución de 4-isocianatofenil sulfurofluoridato/DCM (0.1 mmol, 1 eq), seguido de 1 mg de DABCO. La reacción se calentó a 60 °C en un baño de aceite durante 24 horas y se controló mediante LCMS. El disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria. La mezcla bruta se cargó directamente en una columna; purificación mediante cromatografía en columna (Rf = 0.41, EtOAc al 100 %) para dar el producto como un sólido blanco (escala de 0.1 mmol, 25 mg, rendimiento del 53 % para dos etapas). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.99 - 7.90 (m, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.03 - 6.92 (m, 2H), 4.43 (ddd, *J* = 10.0, 6.0, 4.0 Hz, 1H), 3.73 - 3.57 (m, 1H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.08 (dt, *J* = 13.6, 3.8 Hz, 2H), 1.60 (tdd, *J* = 12.8, 9.9, 3.2 Hz, 2H), 1.45 (tdd, *J* = 13.0, 10.5, 3.2 Hz, 2H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 34.97; ESI-MS (*m/z*): 453 [MH]<sup>+</sup>.

20 D. Síntesis de 4-(3-(4-((fluorosulfonil)oxi)fenil)ureido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo



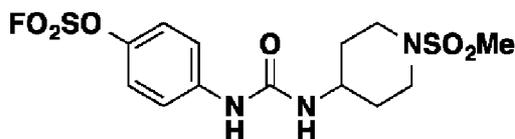
D (a). Se preparó fácilmente 4-aminofenil fluorosulfonato y se aisló como un sólido marrón (pf 41-42 °C) con un rendimiento del 91 % (8.0 g) por reacción de 4-aminofenol con fluoruro de sulfurilo durante 6 horas en DCM usando 3 eq de Et<sub>3</sub>N. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.87 (br s, 1H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.9, 142.1, 121.8, 115.6, 115.5; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ +35.5; EI-MS (*m/z*): 191 [M]<sup>+</sup>.

D (b). Se preparó 4-isocianatofenil sulfurofluoridato por reacción de 4-aminofenil fluorosulfonato con trifosgeno y trietilamina n diclorometano (DCM).



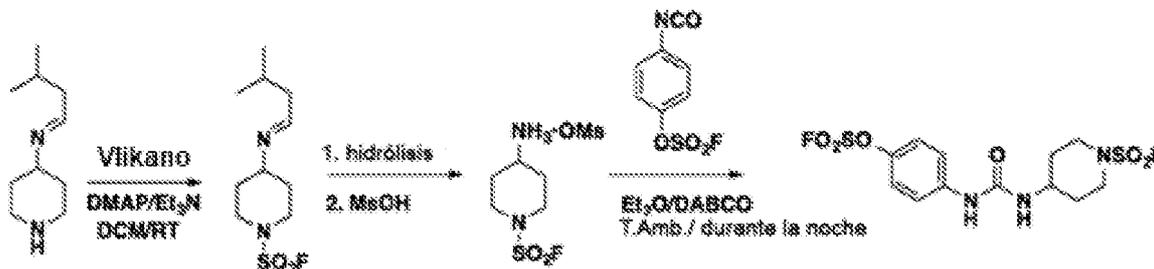
30 D (c). Se preparó 4-(3-(4-((fluorosulfonil)oxi)fenil)ureido)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo a partir de sulfurofluoridato de isocianatofenilo mediante reacción con la aminopiperidina protegida con Boc como se muestra anteriormente y se aisló como un sólido blanco. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50:50 hexano: EtOAc, Rf: 0.15) para dar el producto como un sólido blanco (escala de 0,25 mmol, 93 mg, 88 % de rendimiento en dos etapas); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.57 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.23 (m, 2H), 3.99 (dt, *J* = 14.1, 3.7 Hz, 2H), 3.75 (tt, *J* = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.01 - 1.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 - 1.27 (m, 2H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 35.02; ESI-MS (*m/z*): 318 [MH]<sup>+</sup>-100.

## E. Síntesis de 4-(3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)ureido)fenil sulfurofluoridato



Se preparó 4-(3-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)ureido)fenil sulfurofluoridato mediante el mismo proceso general que en D (c) anterior sustituyendo el compuesto de N-metilsulfonyl piperadina por el compuesto de piperadina protegido con Boc, como se muestra arriba; pf 227-229;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 3.76 - 3.60 (m, 3H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.09 - 1.94 (m, 2H), 1.54 (dtd,  $J$  = 12.8, 11.0, 4.1 Hz, 2H);  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  35.00; EST-MS (m/z): 396 [MH] $^+$ .

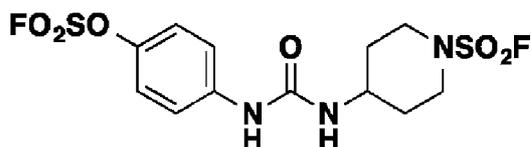
## F. Síntesis de 4-(3-(1-(fluorosulfonyl)piperidin-4-il)ureido)fenil sulfurofluoridato



F (a). Procedimiento general de síntesis de fluoruros de sulfamoilo. Se mezclan amina secundaria (1 eq), N,N-dimetilaminopiridina (DMAP; 0.5-1 eq) y trietilamina (2 eq) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.33 M) en un matraz de fondo redondo lleno hasta un tercio de su capacidad. El matraz se sella con septos y se evacua. El gas  $\text{SO}_2\text{F}_2$  se introduce desde un balón. La mezcla de reacción se agita vigorosamente a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 a 18 h, y el progreso de la reacción se controla mediante GC o LC-MS. Una vez completada, la mezcla se concentra, se disuelve en EtOAc, se lava con HCl 1 N y salmuera, se seca sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentra para proporcionar el compuesto deseado, normalmente en forma bastante pura. En algunos casos, se realiza una purificación adicional mediante el paso a través de una columna de gel de sílice corta.

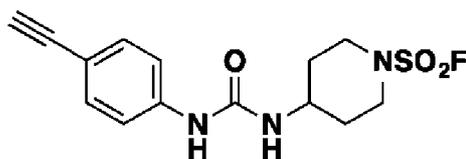
F (b). Se preparó fluoruro de 4-((3-metilbutiliden)amino)piperidin-1-sulfamoilo de acuerdo con el procedimiento general F (a) anterior, con 0.5 eq de DMAP y 2 eq de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Una vez completada, la mezcla de reacción se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto se obtuvo como un rendimiento de aceite amarillo (1.8 g, rendimiento del 70 %, lo que representa la contaminación por DMAP en  $^1\text{H}$  RMN). Para la caracterización, se hidrolizó el grupo imina (tratamiento con una mezcla de isopropanol/agua a 50  $^\circ\text{C}$  durante 1.5 horas) seguido de tratamiento con ácido metanosulfónico (MsOH) para hacer la sal estable en almacenamiento. EI-MS (m/z): 183 [MH] $^+$ .

## F (c) .4-(3-(1-(fluorosulfonyl)piperidin-4-il)ureido)fenil sulfurofluoridato



Se preparó 4-(3-(1-(fluorosulfonyl)piperidin-4-il)ureido)fenil sulfurofluoridato y se aisló como un sólido blanco. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50:50 hexano: EtOAc, Rf: 0.57) para dar el producto como un sólido blanco; pf 168-170  $^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  7.54 - 7.48 (m, 2H), 7.33 - 7.27 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 2H), 3.77 (td,  $J$  = 6.4, 3.2 Hz, 1H), 3.24 (dtd,  $J$  = 13.1, 11.5, 3.0 Hz, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.59 (dtd,  $J$  = 13.7, 11.0, 4.2 Hz, 2H);  $^{19}\text{F}$  RMN (376 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  35.06; ESI-MS (m/z): 400 [MH] $^+$ .

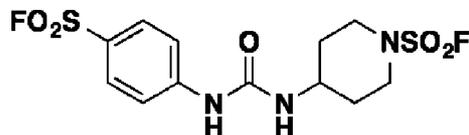
## G. Síntesis de fluoruro de 4-(3-(4-etinilfenil)ureido)piperidina-1-sulfonylo



Se preparó fluoruro de 4-(3-(4-etinilfenil)ureido)piperidin-1-sulfonylo y se aisló como un sólido blanco de acuerdo con el procedimiento general en F (a) anterior a partir de 1-etinil-4-isocyanatobenceno. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50:50 hexano: EtOAc, Rf: 0.70) para dar el producto como un sólido blanco; pf

227-229 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.33 (s, 4H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.27 - 3.19 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.68 - 1.52 (m, 2H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 39.06; ESI-MS (m/z): 326 [MH]<sup>+</sup>.

H. Síntesis de fluoruro de 4-(3-(4-(fluorosulfonil)fenil)ureido)piperidina-1-sulfonilo

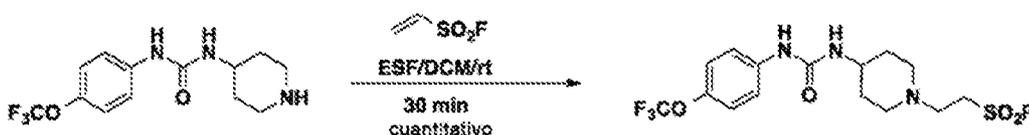


5

Se aisló fluoruro de 4-(3-(4-(fluorosulfonil)fenil)ureido)piperidin-1-sulfonilo como un sólido blanco de acuerdo con el procedimiento general en F (a) anterior a partir de fluoruro de 4-isocianatobencenosulfonilo. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (50:50 de hexano: EtOAc; Rf: 0.56) para dar el producto como un gel amarillo; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.93 - 7.86 (m, 2H), 7.72 - 7.65 (m, 2H), 3.92 - 3.73 (m, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 2.06 (dt, J = 13.2, 3.8 Hz, 2H), 1.71 - 1.52 (m, 2H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 65.58, 39.15; EST-MS (m/z): 384 [MH]<sup>+</sup>.

10

I. Síntesis de fluoruro de 2-(4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piperidin-1-il)etano-1-sulfonilo



15

I (a). Procedimiento general para la reacción de aminas primarias y secundarias con ESF (adaptado de Krutak, J. J.; Burpitt, R. D.; Moore, W. H.; Hyatt, J. A. J. *Org. Chem.* 1979, 44, 3847-3858). La amina de partida (1 equiv.) Se disuelve en disolvente orgánico (normalmente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o THF, 0.1-0.5 M en sustrato) y se trata con ESF (1-2.5 equiv.). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante varios minutos a varias horas, controlando la conversión por LC-MS. Una vez finalizado, el disolvente y el exceso de ESF se eliminan mediante evaporación rotatoria y se secan al vacío, proporcionando normalmente un producto limpio. Cuando se menciona la purificación por cromatografía en columna, se hizo para eliminar trazas de impurezas.

20

I (b). Se preparó fluoruro de 2-(4-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)ureido)piperidin-1-il)etano-1-sulfonilo y se aisló como un sólido amarillo (rendimiento cuantitativo: 22 mg) de acuerdo con el procedimiento ESF general I (a), anterior. El compuesto de piperidina se mezcló con 1.1 eq de ESF (fluoruro de etenosulfonilo) en DCM/CH<sub>3</sub>CN a temperatura ambiente. La reacción terminó en 10 minutos, pf 180-182 °C; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 7.54 - 7.39 (m, 2H), 7.23 - 7.01 (m, 2H), 4.37 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 1H), 3.77 - 3.48 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 2.21 - 2.07 (m, 2H), 1.92 (d, J = 12.8 Hz, 2H); <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 54.78, - 59.37; ESI-MS (m/z): 414 [MH]<sup>+</sup>.

25

Los derivados de fluorosulfato, ESF y fluorosulfamato descritos en este ejemplo se probaron en un ensayo para determinar la actividad de inhibición de sEH. Los compuestos exhibieron valores de IC<sub>50</sub> frente a sEH humana de menos de 10 nM, y algunos tenían valores de IC<sub>50</sub> de menos de 1 nM.

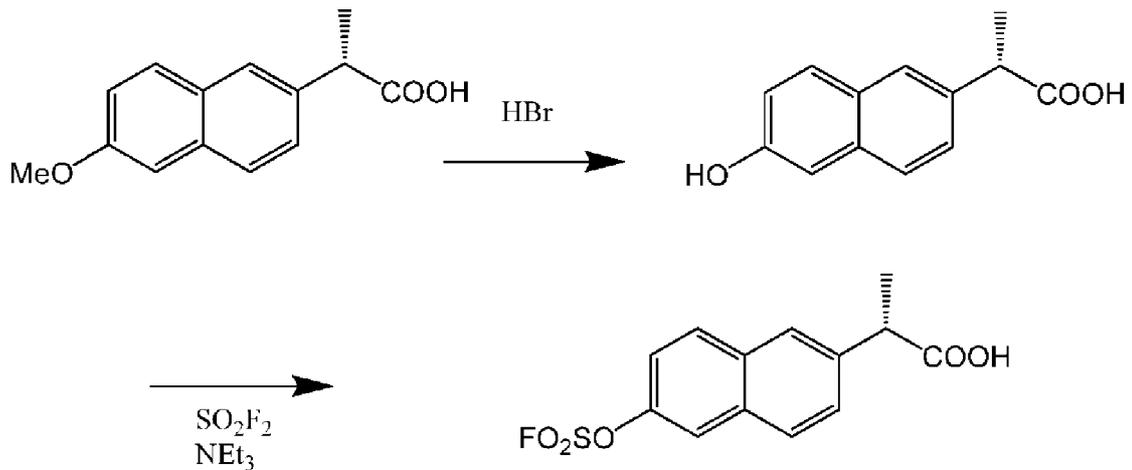
30

Ejemplo 11. Derivado de naproxeno-SF.

Se extrajo naproxeno de un comprimido oblongo comercialmente disponible y se trató con una solución acuosa al 48 % de ácido bromhídrico en condiciones de reflujo para eliminar el grupo metilo del sustituyente metoxi. Una vez completada la reacción y enfriando la mezcla a temperatura ambiente, se obtuvo el naproxeno desmetilado en forma de cristales amarillos en forma de aguja. Los cristales se suspendieron en un disolvente que comprendía diclorometano y agua (3: 2 v/v). Se añadió trietilamina (2 equiv.) a los cristales suspendidos y la mezcla resultante se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos, seguido de una atmósfera de fluoruro de sulfurilo (suministrado por un balón lleno de fluoruro de sulfurilo sellado al recipiente de reacción). Una vez completada la reacción del fluoruro de sulfurilo con el grupo hidroxilo desmetilado del naproxeno, se eliminaron los volátiles a presión reducida. Se usó una solución de ácido clorhídrico 1 M para ajustar el pH de la fase acuosa a ácido neutro o débil, luego se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Después, la fase orgánica se aisló, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y concentración, el producto de naproxeno-SF se purificó y aisló mediante cromatografía en columna ultrarrápida.

35

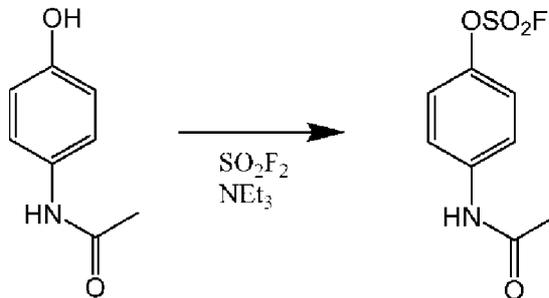
40



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO) 12.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 9.2, y 2.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.2, and 2.0 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 7.2, 1H), 1.47 (d, J = 6.8, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101 MHz, d6-DMSO); 175.0, 147.1, 140.7, 132.3, 131.9, 130.9, 128.3, 128.0, 126.0, 119.4, 118.7, 44.7, 18.3; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, d6-DMSO) 39.03 punto de fusión: 146-147 °C (hexano/acetato de etilo).

Ejemplo 12. Derivado de paracetamol-SF.

Se suspendió paracetamol en diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno y se añadió trietilamina (1.5 equiv). La mezcla se agitó durante 10 minutos y luego se introdujo un fluoruro de sulfurilo (mediante un balón lleno de fluoruro de sulfurilo) para formar el análogo de paracetamol-SF. Una vez completada la reacción, se eliminó el disolvente a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La filtración eliminó las sales insolubles y la solución se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida.



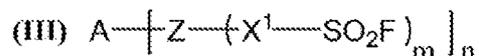
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDC13) 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H); <sup>13</sup>C RMN (101.25 MHz, CDC13) 168.6, 145.9, 138.3, 121.7, 121.3, 24.7; <sup>19</sup>F RMN (376 MHz, CDC13) 36.91; punto de fusión: 152-153 °C.

En el presente documento se describen realizaciones preferidas de esta invención, incluido el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones preferidas pueden resultar evidentes para los expertos en la técnica al leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la materia empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se lleve a la práctica de una manera diferente a la descrita específicamente en el presente documento. Por consiguiente, esta invención incluye la materia objeto citada en las reivindicaciones adjuntas;

Además, la invención abarca cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de los mismos, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o que el contexto lo contradiga claramente de otro modo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (III):



en la que:

5 A es un grupo central orgánico biológicamente activo que comprende un agente terapéutico basado en péptidos o basado en aminoácidos que se dirige a un sitio activo en un sujeto huésped, en el que A comprende uno o más restos sustituidos o no sustituidos seleccionados de un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo hidrocarbilo no aromático, un grupo heterocíclico no aromático, al que cada Z está unido covalentemente independientemente;

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

10 cada Z es independientemente O, NR o N;

cuando Z es O, m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente y Z está unido covalentemente a un resto arilo o heteroarilo de A;

cuando Z es NR, m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y Z está unido covalentemente a un resto hidrocarbilo no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, o heteroarilo de A;

15 cuando Z es N, (a) m es 2, X<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> y Z está unido covalentemente a un resto hidrocarbilo no aromático, heterocíclico no aromático, arilo, o heteroarilo de A; o (b) m es 1, X<sup>1</sup> es un enlace covalente o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, y Z es un nitrógeno en una porción de anillo heterocíclico aromático o no aromático del grupo central A; y

cada R comprende independientemente H o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de un grupo arilo, un grupo heteroarilo, un grupo hidrocarbilo no aromático, y un grupo heterocíclico no aromático.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que A comprende al menos un resto R<sup>1</sup> al que cada Z independientemente está unido covalentemente, en el que cada R<sup>1</sup> independientemente es un grupo arilo, un grupo heteroarilo o un grupo arilo sustituido que tiene la fórmula:



en la que:

x e y son 0, 1 o 2, en la que la suma de x e y es al menos 1 cuando R<sup>1</sup> es el arilo sustituido; y

25 cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> independientemente es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un resto hidrocarbilo, -OR<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sup>4</sup>)<sub>3</sub>, -SR<sup>4</sup>, -OC(=O)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)R<sup>4</sup>, -SC(=O)R<sup>4</sup>, -OC(=O)OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)OR<sup>5</sup>, -SC(=O)OR<sup>5</sup>, -OC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -SC(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OC(=O)SR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=O)SR<sup>5</sup>, -SC(=O)SR<sup>5</sup>, -C(=O)R<sup>4</sup>, -C(=O)OR<sup>4</sup>, -C(=O)N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -C(=O)SR<sup>4</sup>, -OC(=NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, -N(R<sup>4</sup>)C(=NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>OR<sup>4</sup>, -SO<sub>2</sub>(NR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -N(R<sup>4</sup>)SO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OSO<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, -OSO<sub>2</sub>N(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -P(=O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)(OR<sup>4</sup>)<sub>2</sub>, -OP(=O)R<sup>5</sup>(OR<sup>4</sup>), flúor, cloro, bromo, yodo, -NO<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -N=N-Ar<sup>1</sup>, -CN, un resto heteroarilo, un resto heterocíclico no aromático y cualquier combinación de dos o más de los mismos, en donde cada R<sup>4</sup> es independientemente H, hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; y cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrocarbilo, heteroarilo o un resto heterocíclico no aromático; y cada Ar<sup>1</sup> independientemente es arilo o heteroarilo; o

35 un R<sup>2</sup> y un R<sup>3</sup> juntos forman un anillo seleccionado de un anillo carbocíclico no aromático de 5 miembros fusionado, un anillo heterocíclico de 5 miembros fusionado, un anillo carbocíclico no aromático de 6 miembros fusionado y un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno no aromático de 6 miembros fusionado.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en tirosina, 2,6-dimetiltirosina, lisina y péptidos que comprenden uno o más residuos seleccionados de tirosina, 2,6-dimetiltirosina y lisina.

40 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto es un análogo de tirosina, 2,6-dimetiltirosina, o un péptido que comprende uno o más residuos seleccionados de tirosina y 2,6-dimetiltirosina, en el que el OH fenólico de la tirosina o 2,6-dimetiltirosina está sustituida por -OSO<sub>2</sub>F.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el péptido es leuprolida o glatirámero y está modificado para incluir un grupo -OSO<sub>2</sub>F en lugar del OH fenólico de un residuo de tirosina del mismo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el flúor (F) de uno o más de sus grupos -Z-X<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>F está enriquecido en <sup>18</sup>F.

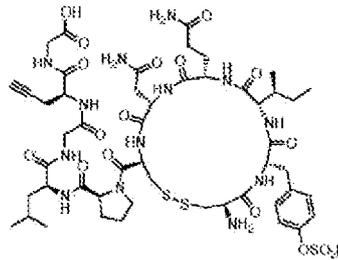
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el compuesto de Fórmula (III) muestra actividad hacia sustancialmente la misma diana terapéutica que el grupo central activo A.

5 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, seleccionado del grupo que consiste en:

(i) DADEY(OSO<sub>2</sub>F)L-NH<sub>2</sub>;

(ii) GDY(OSO<sub>2</sub>F)DSMKEPCFR-NH<sub>2</sub>;

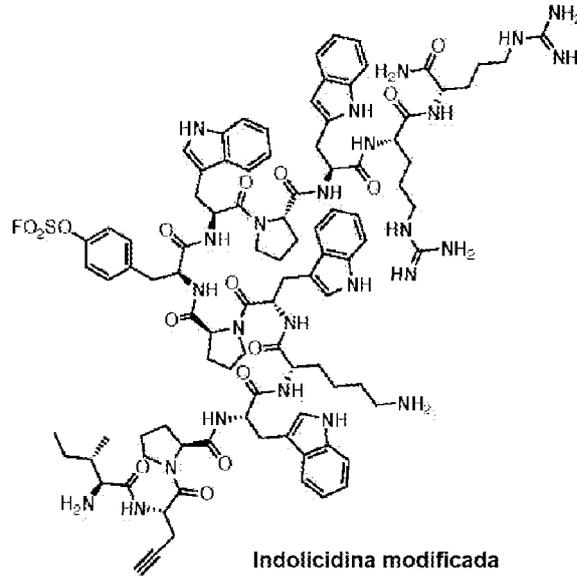
(iii)



Oxitocina modificada

;

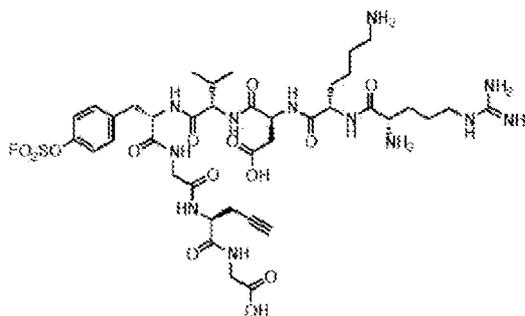
10 (iv)



Indolicidina modificada

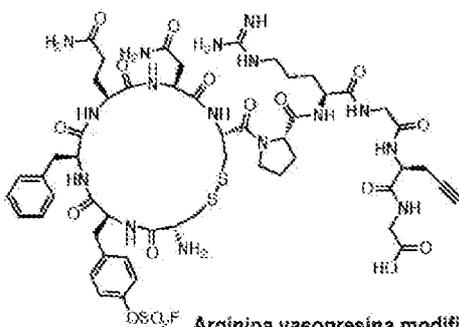
;

(v)



**Timopentina modificada**

y  
(vi)



**Arginina vasopresina modificada**

- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

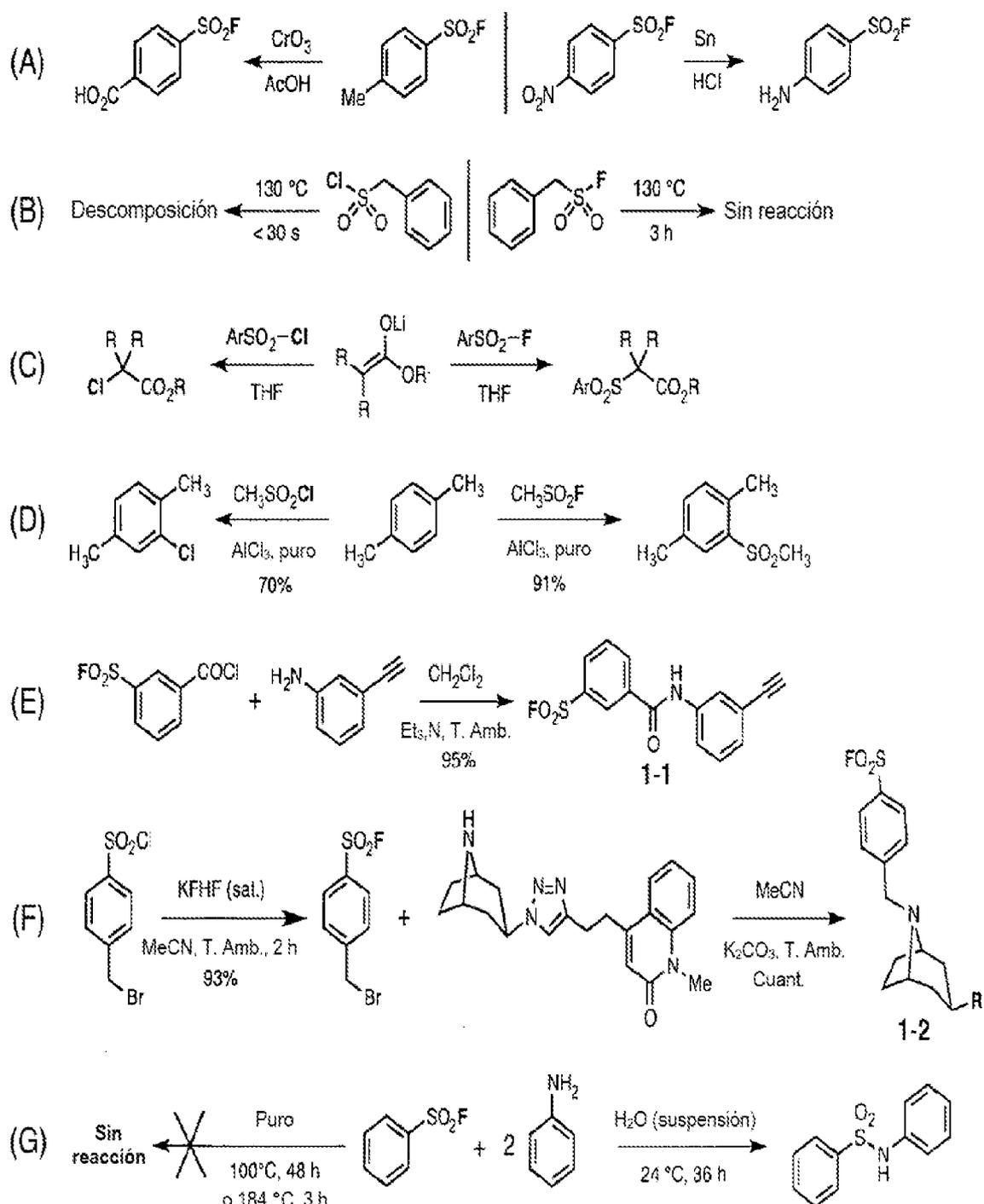


FIG. 1

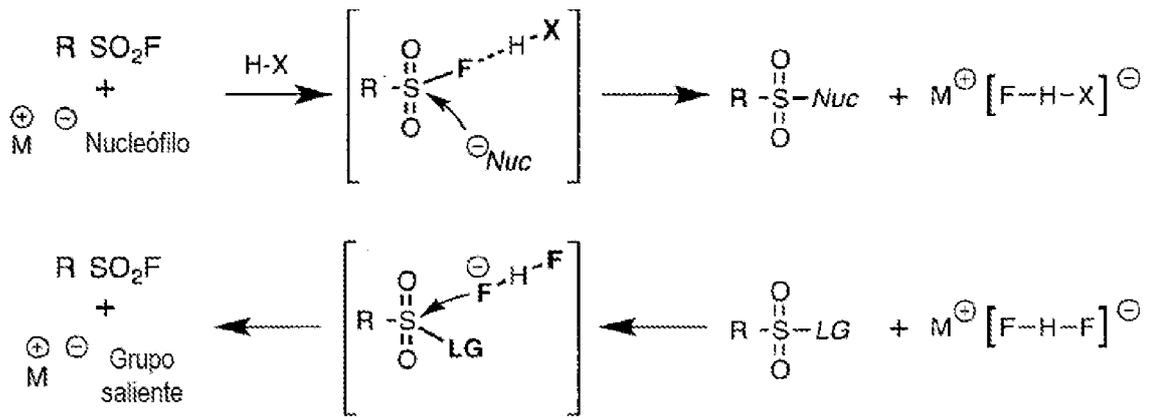


FIG. 2

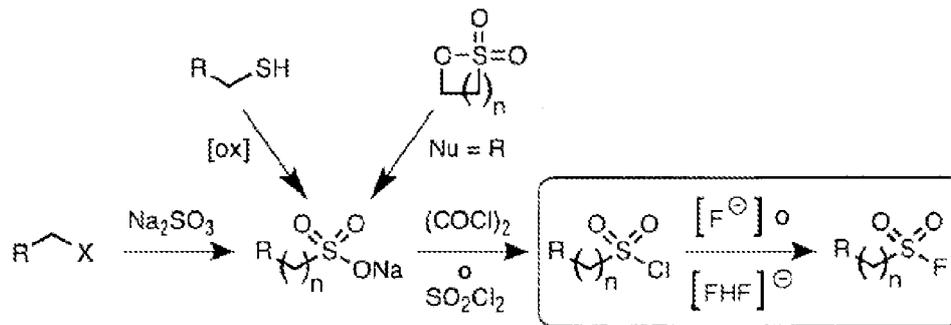
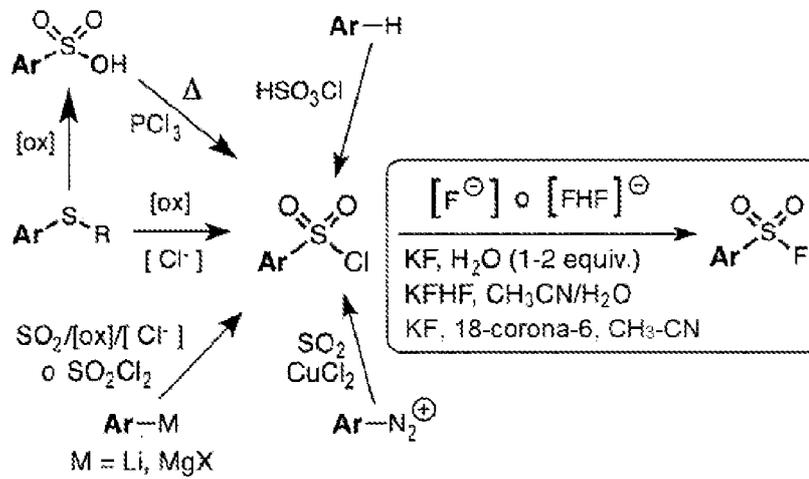


FIG. 3

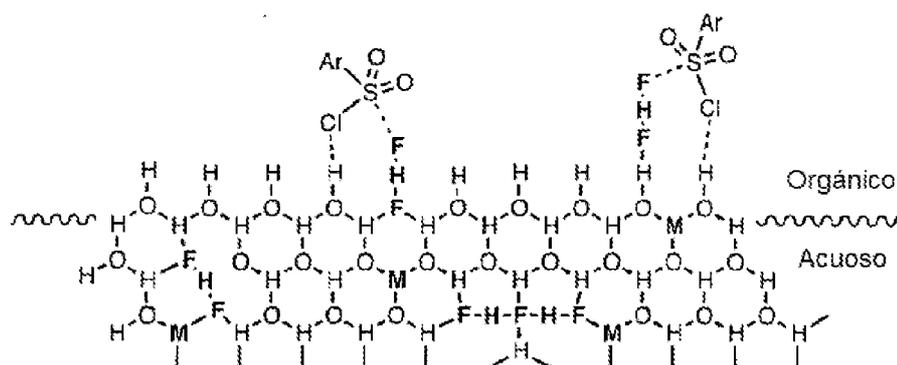


FIG. 4

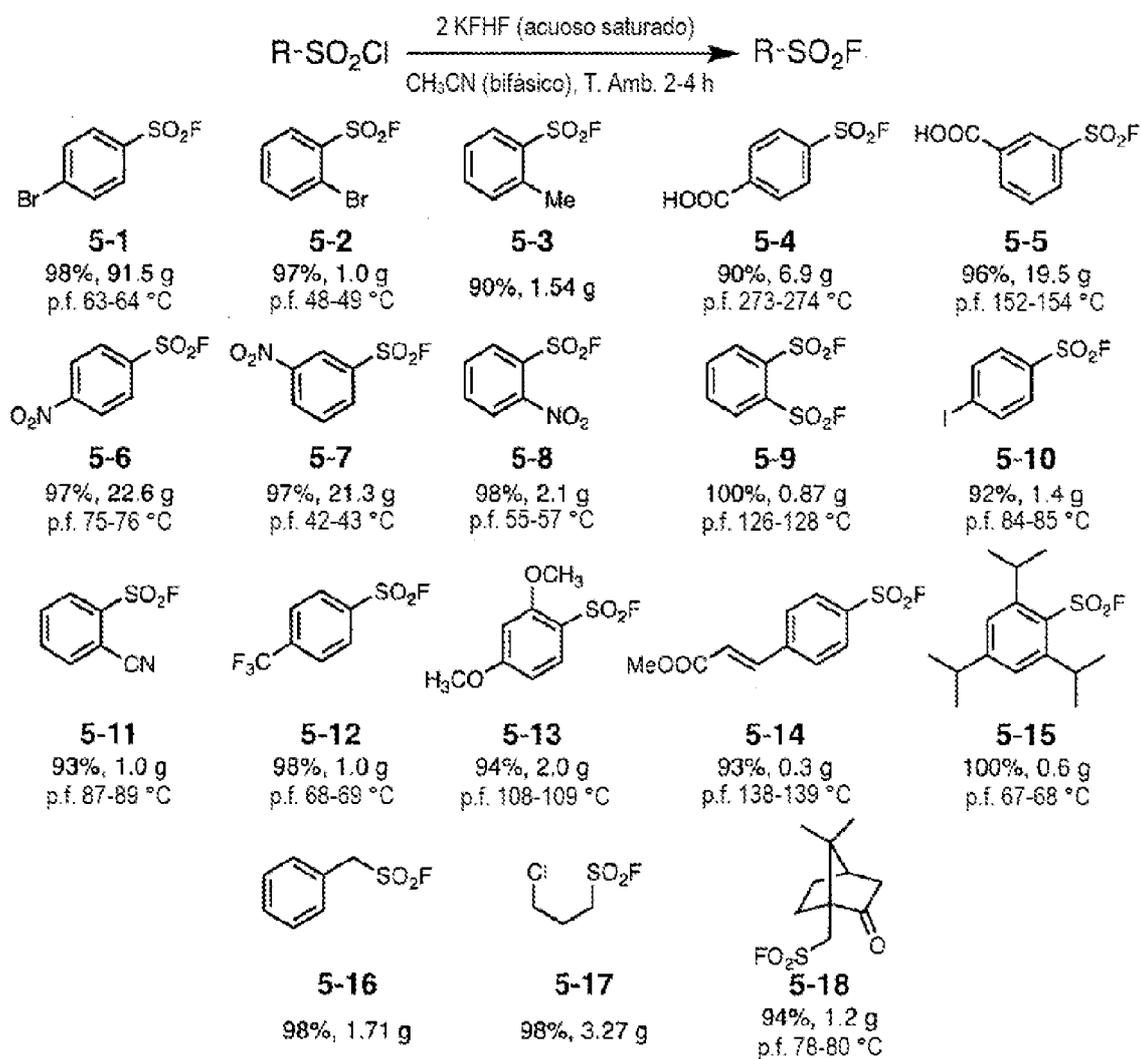


FIG. 5

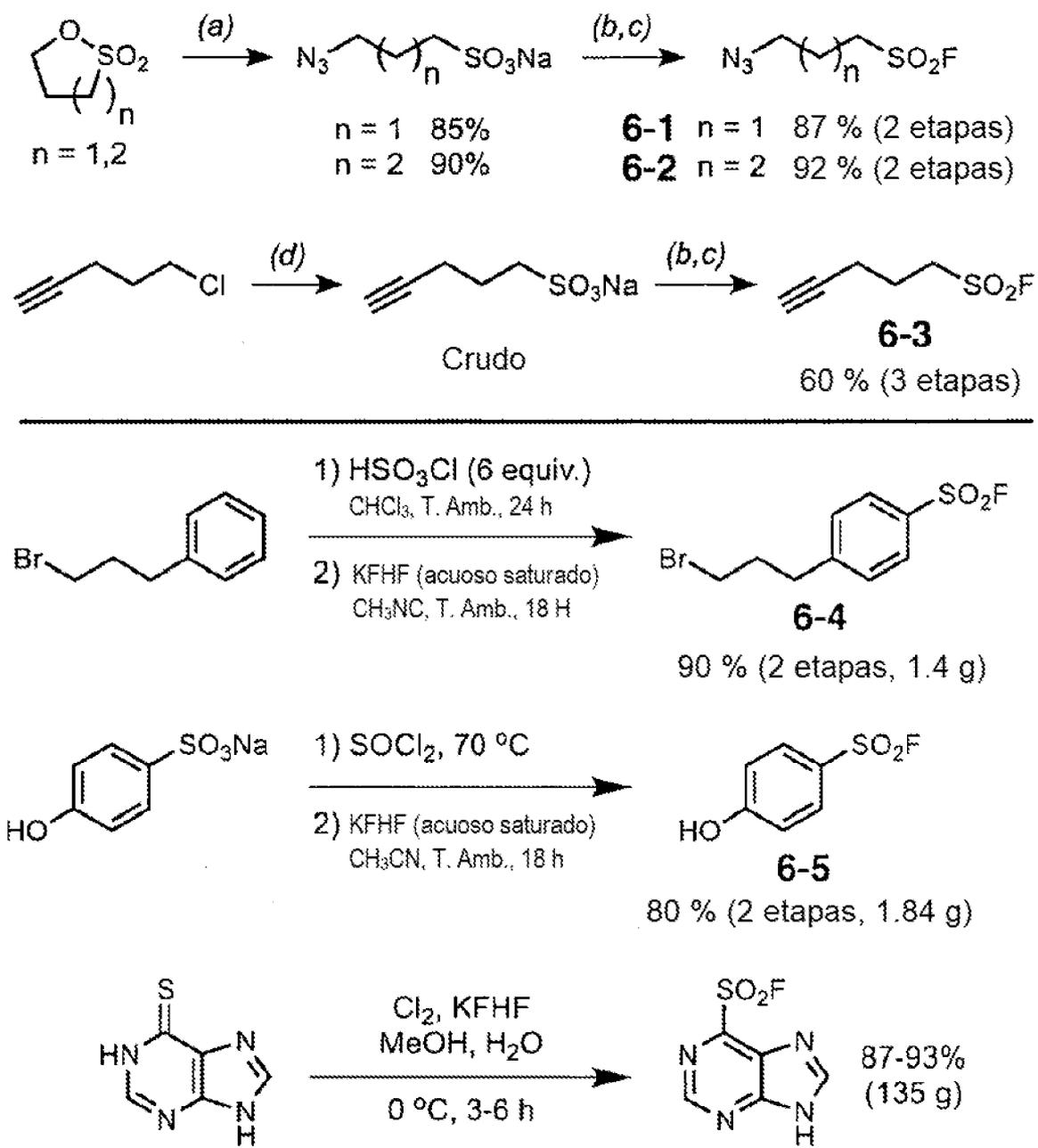


FIG. 6

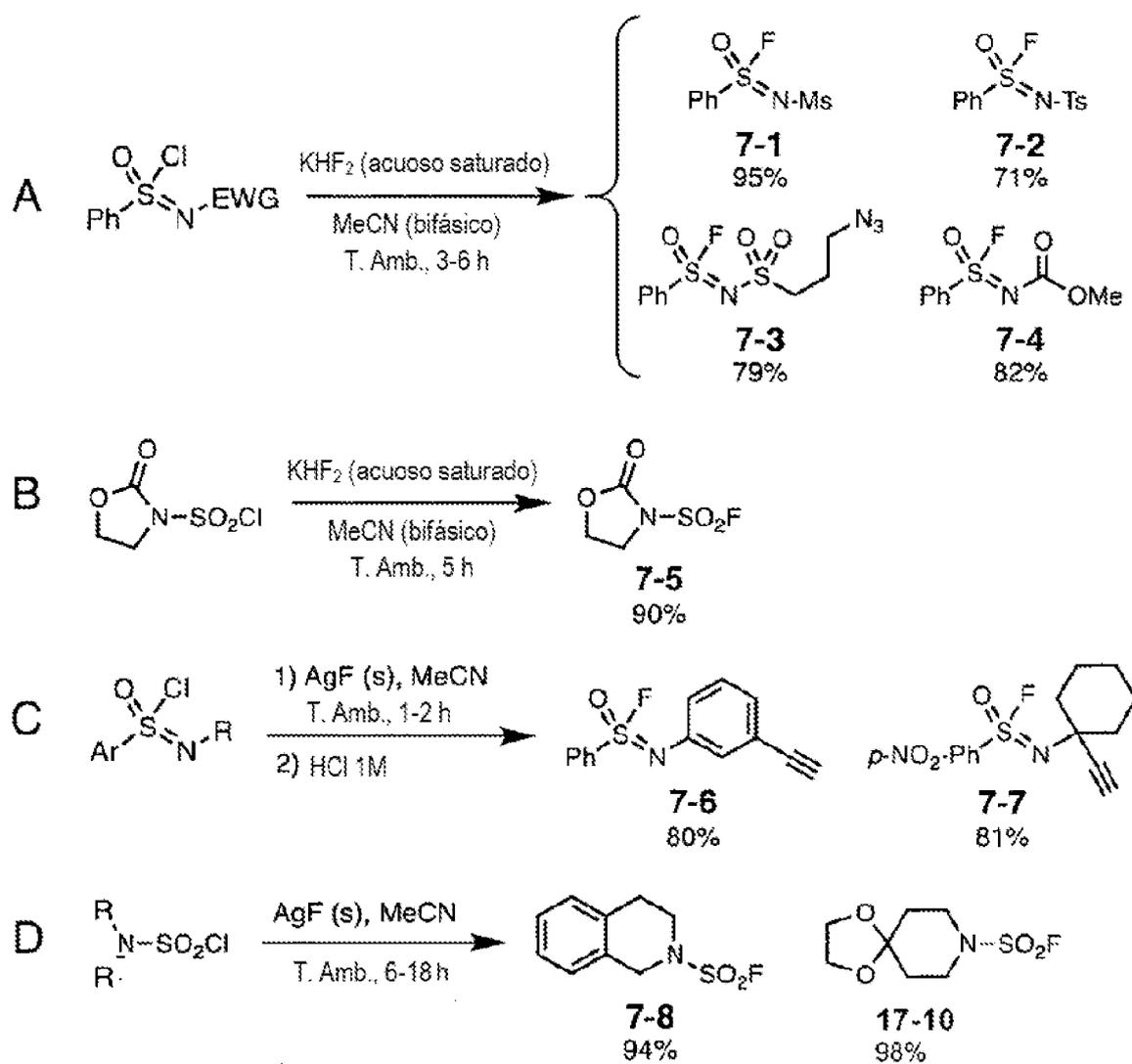


FIG. 7

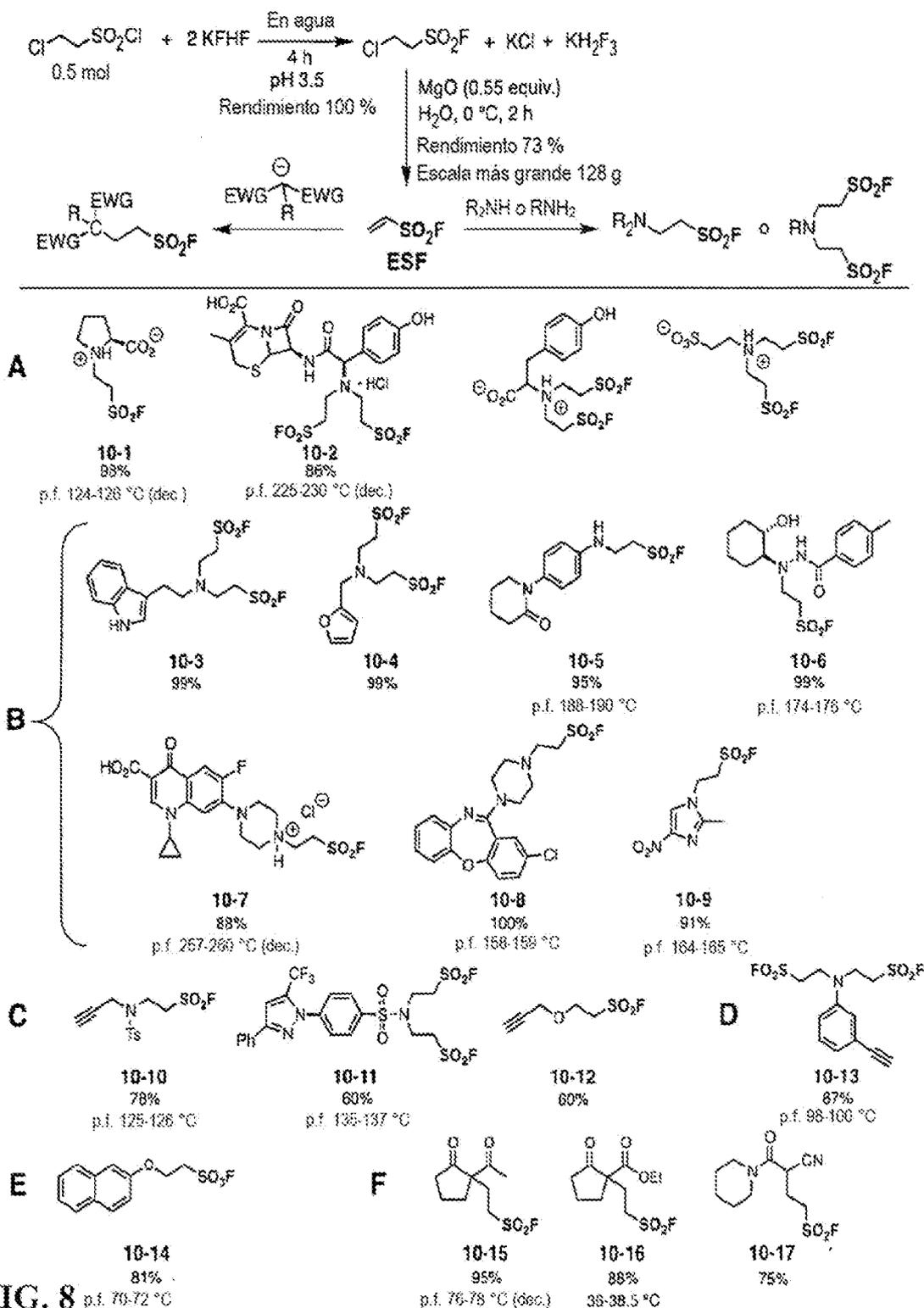


FIG. 8

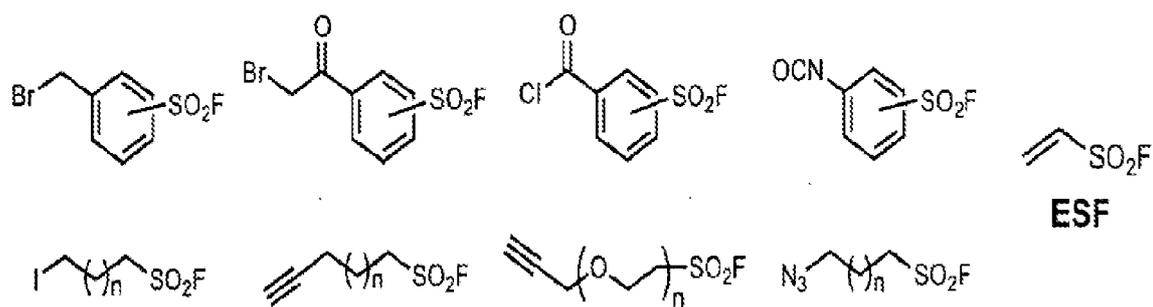


FIG. 9

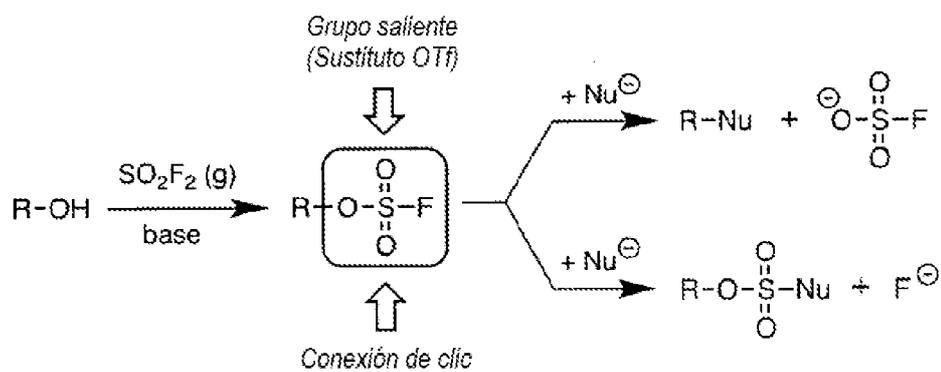


FIG. 10

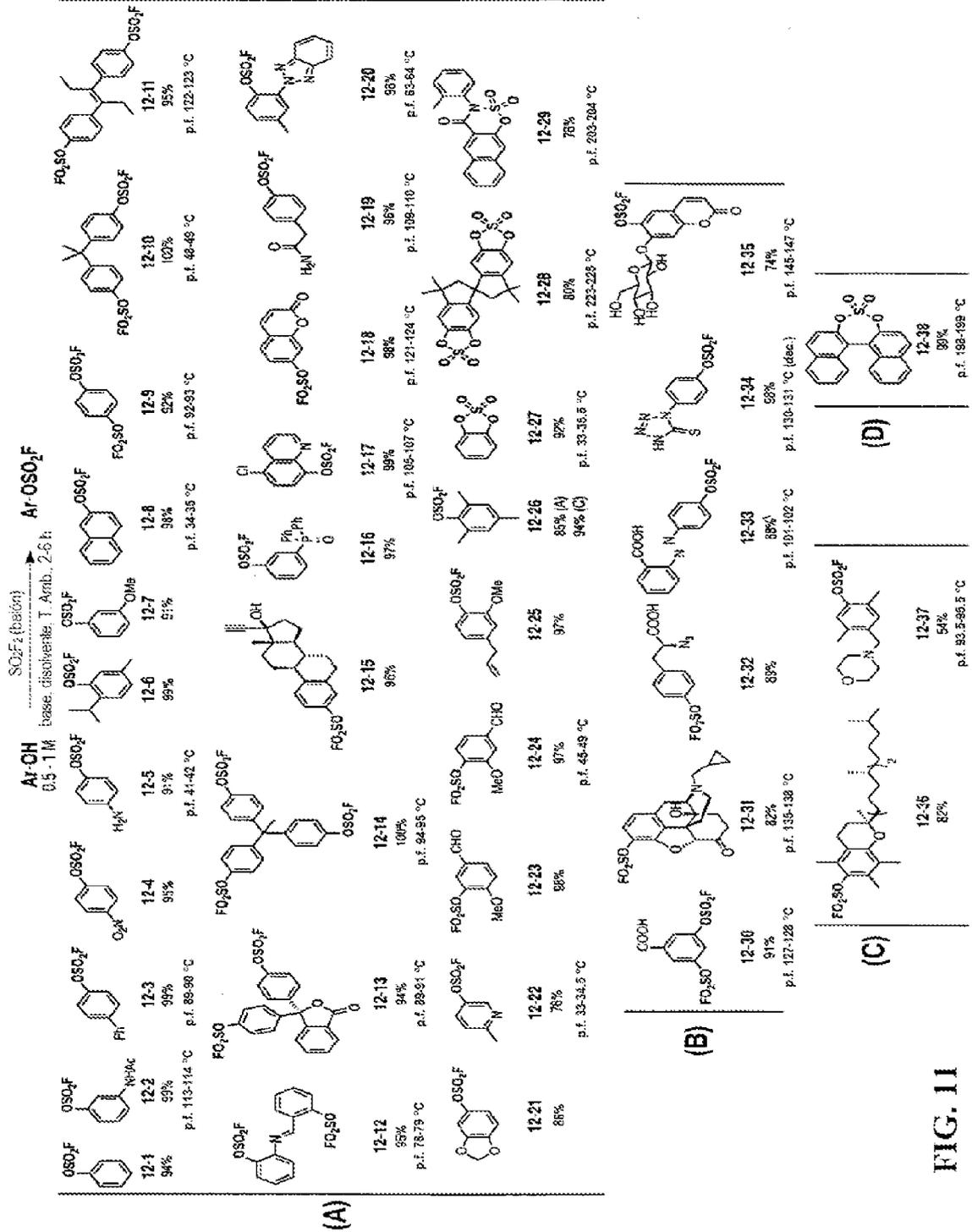


FIG. 11

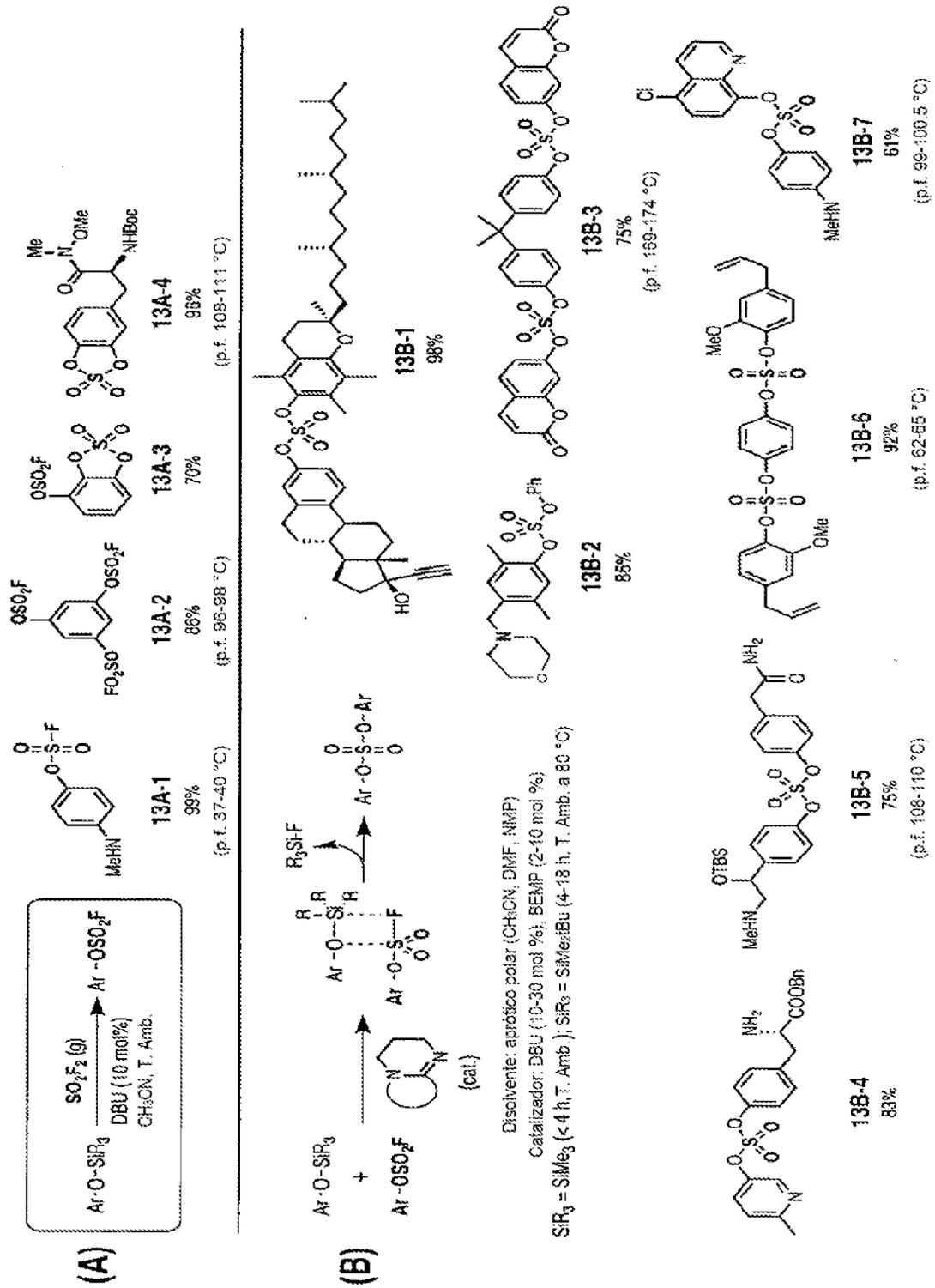


FIG. 12

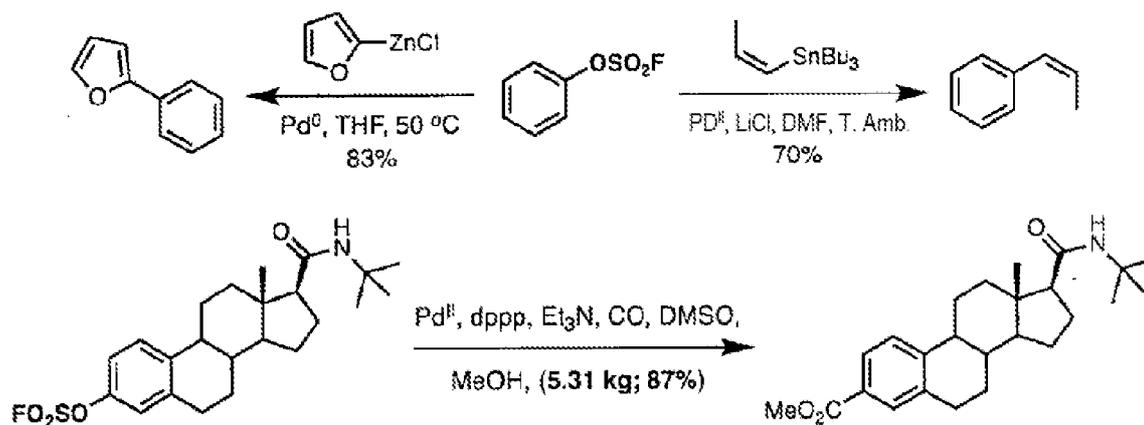


FIG. 13

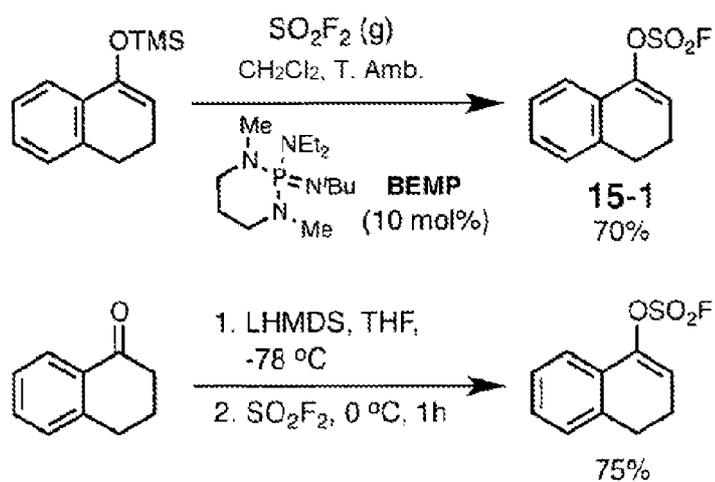


FIG. 14

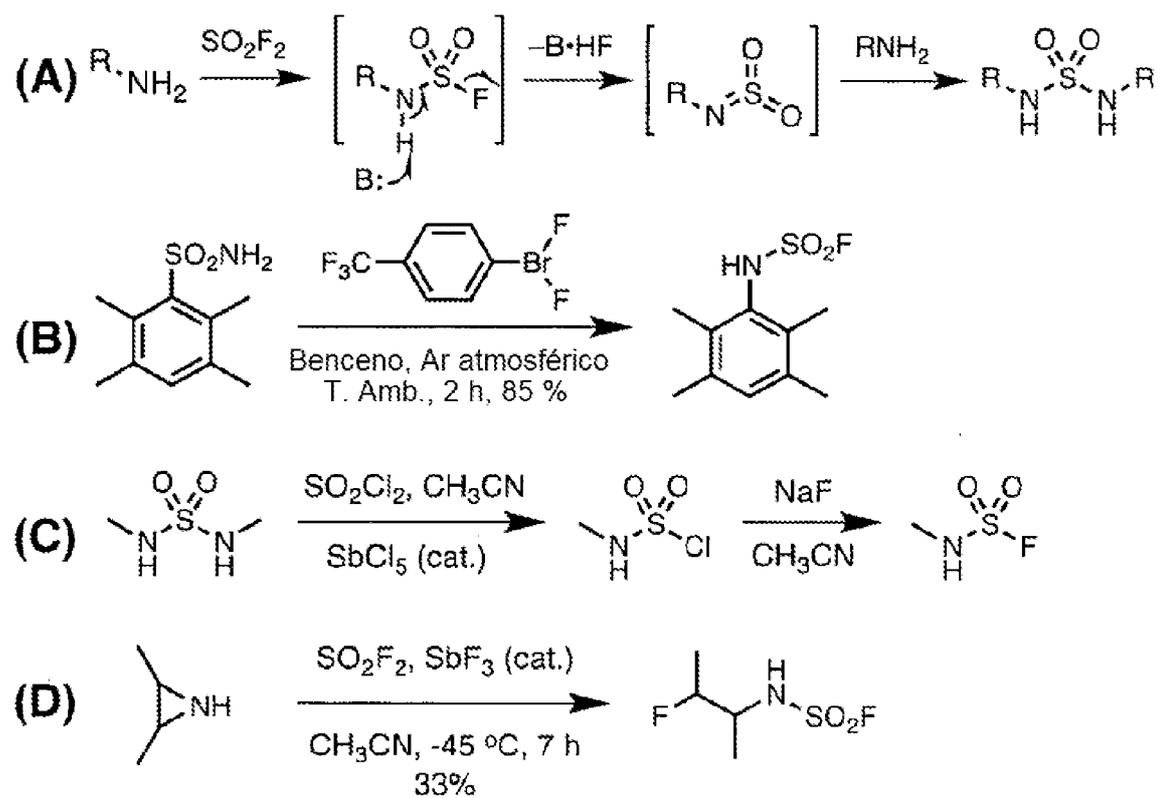


FIG. 15

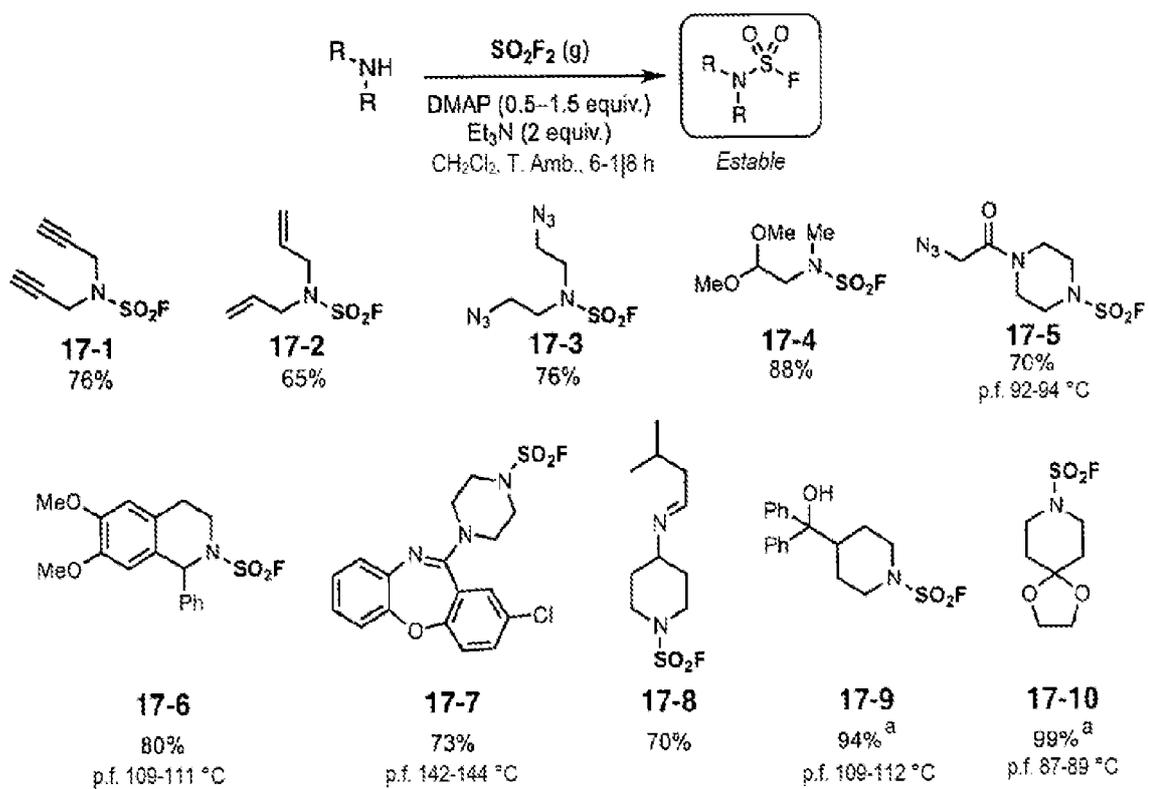


FIG. 16

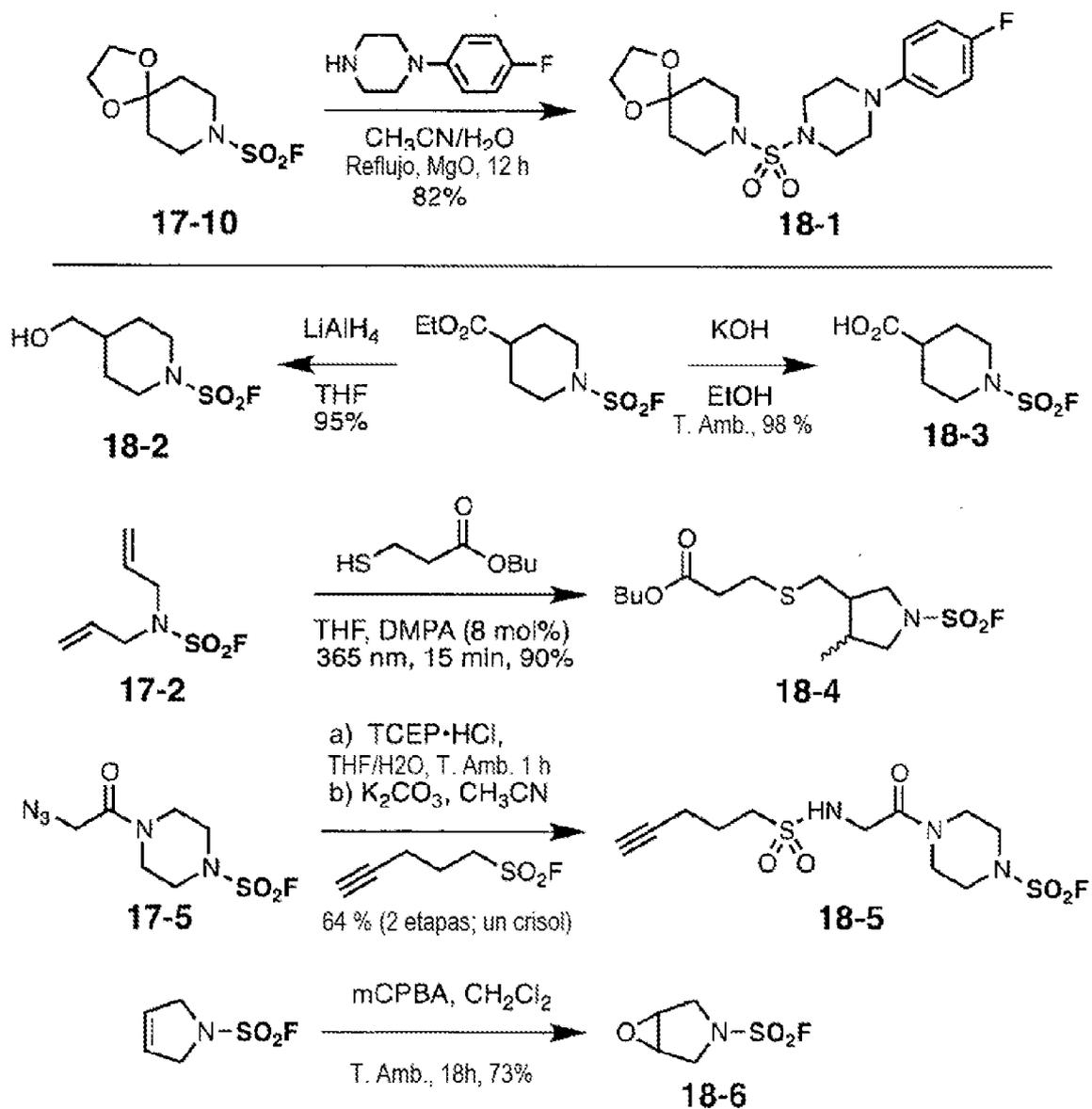


FIG. 17

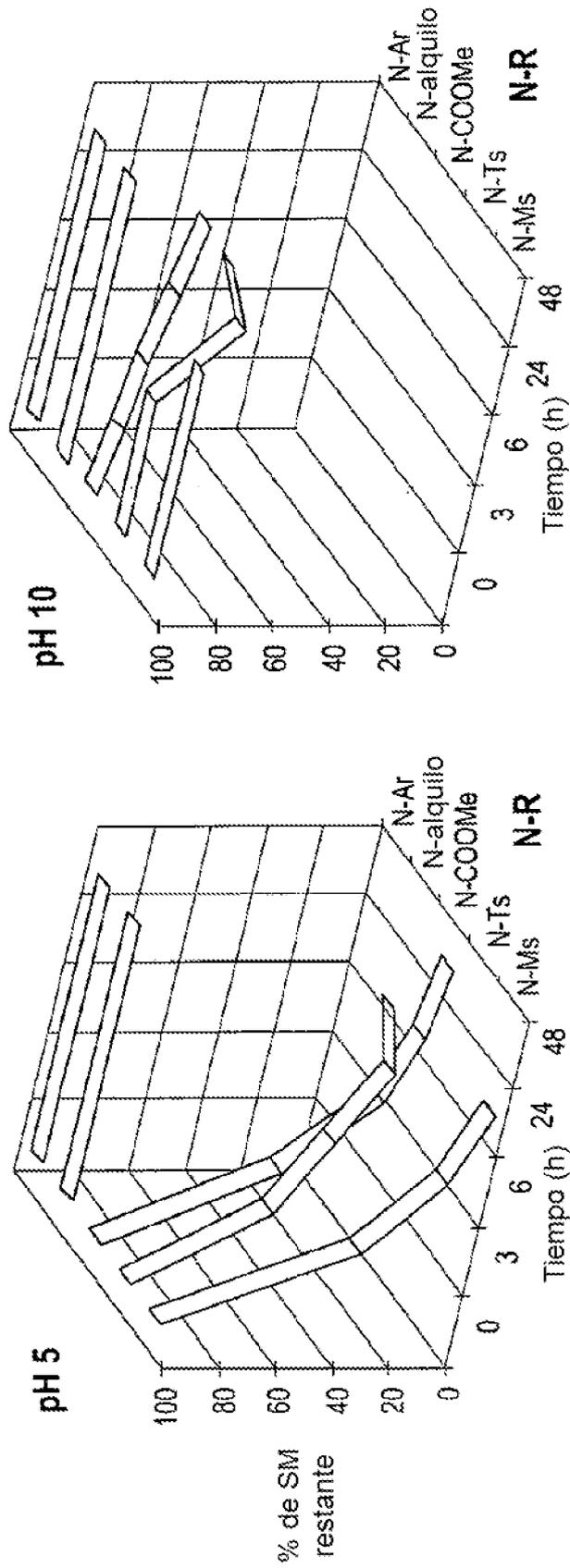


FIG. 18

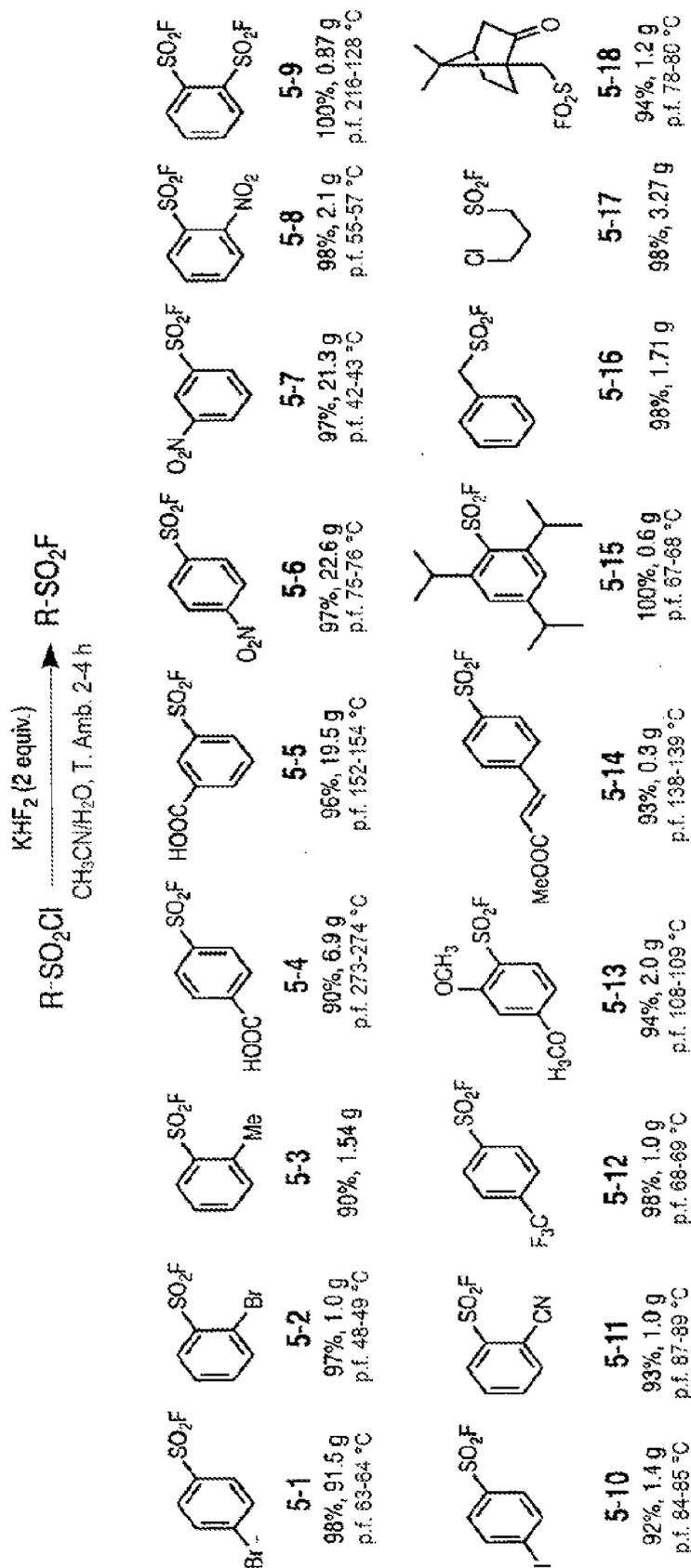


FIG. 19

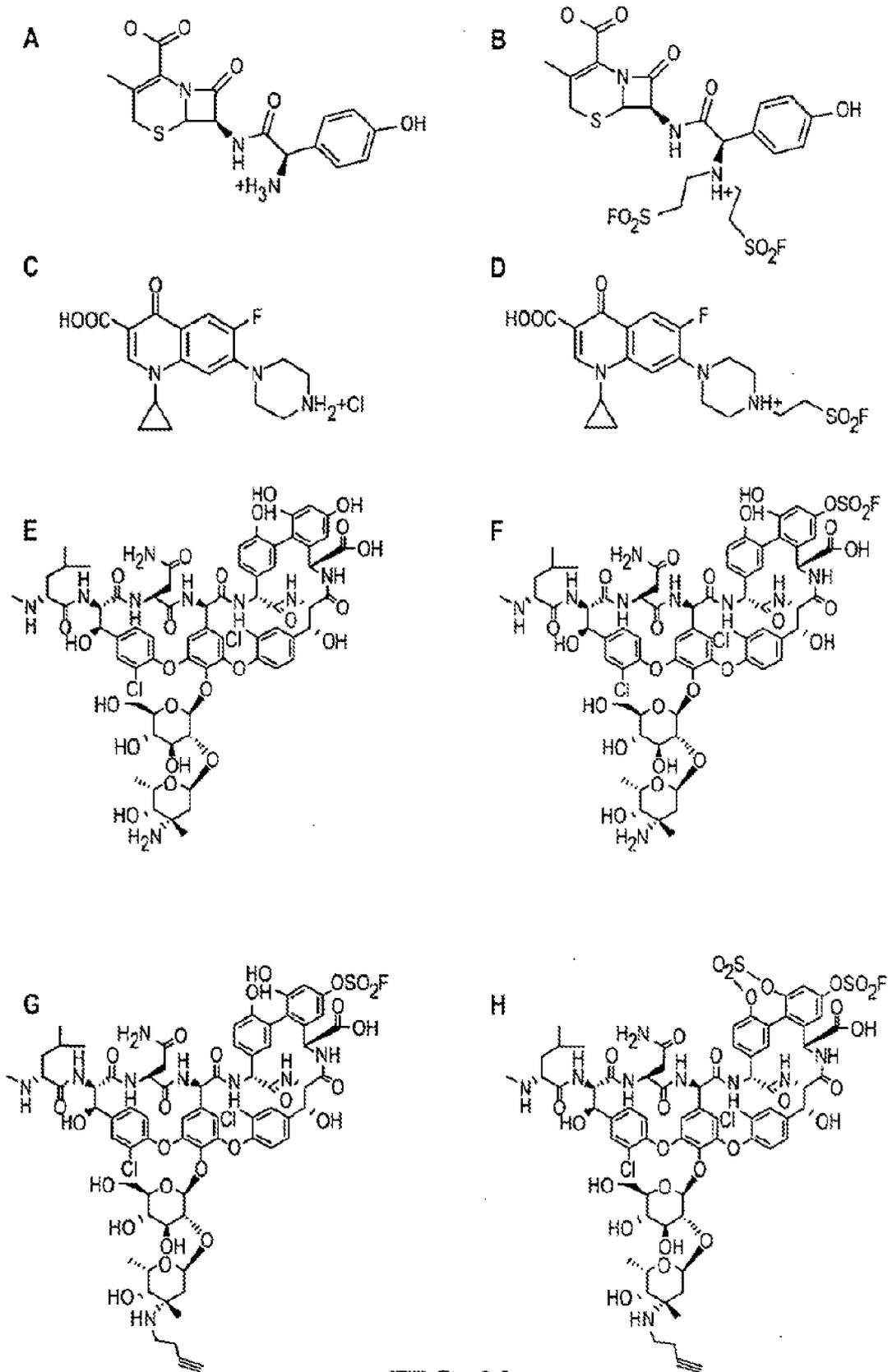


FIG. 20

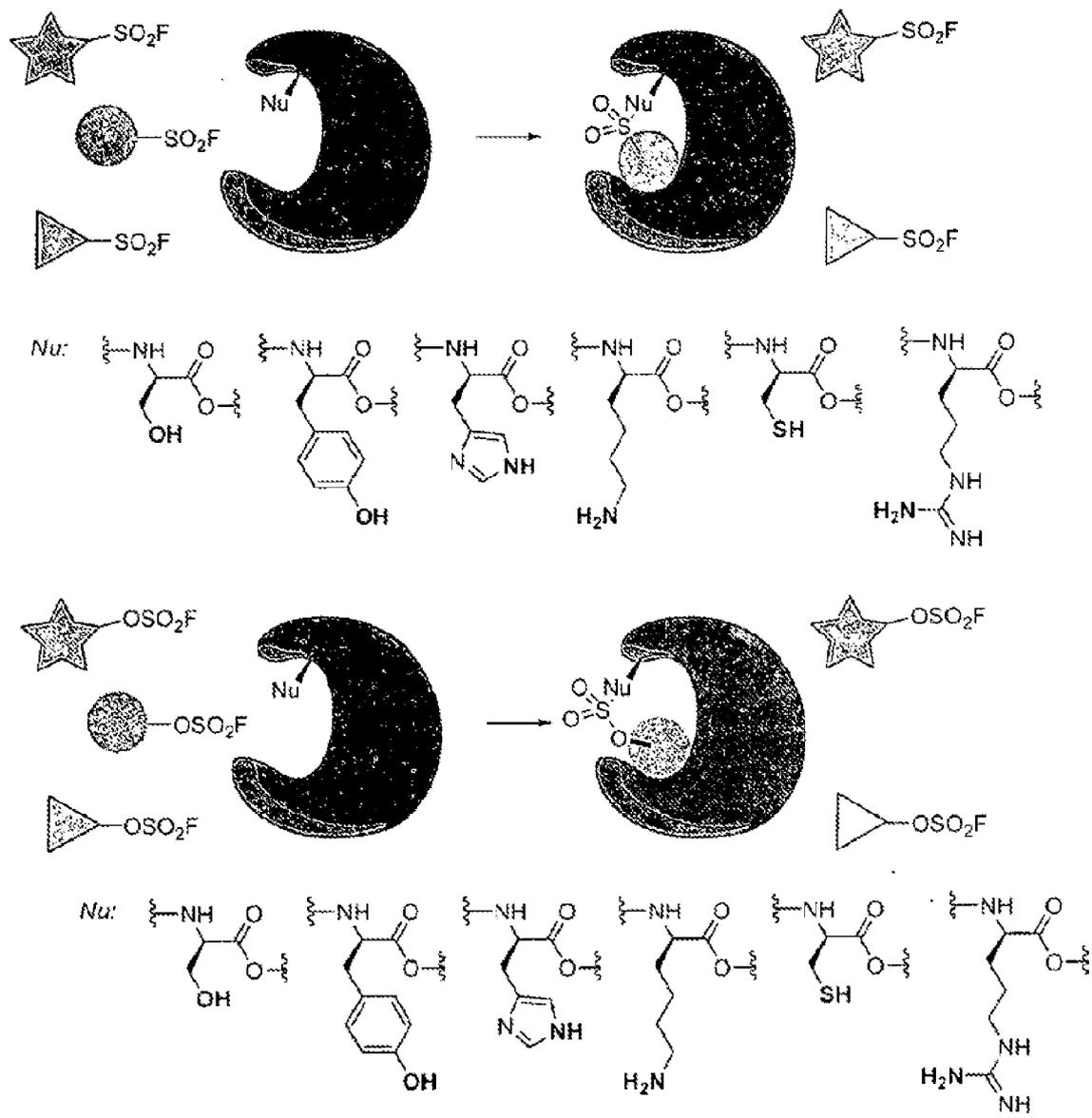


FIG. 21

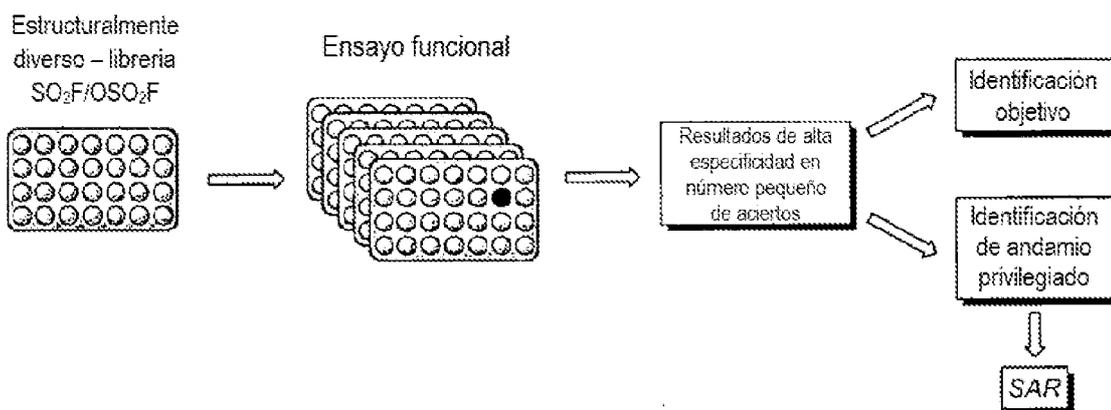


FIG. 22

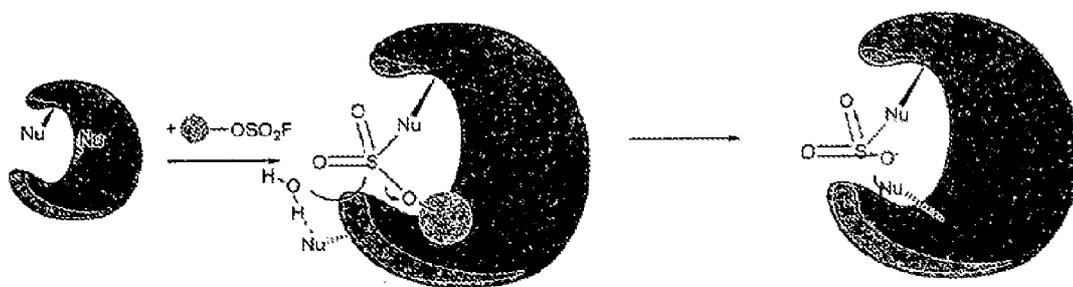


FIG. 23

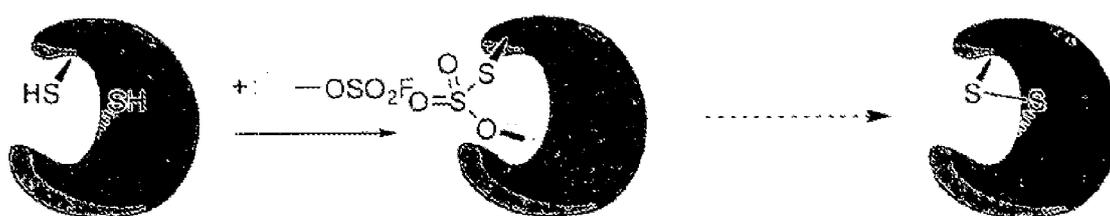


FIG. 24

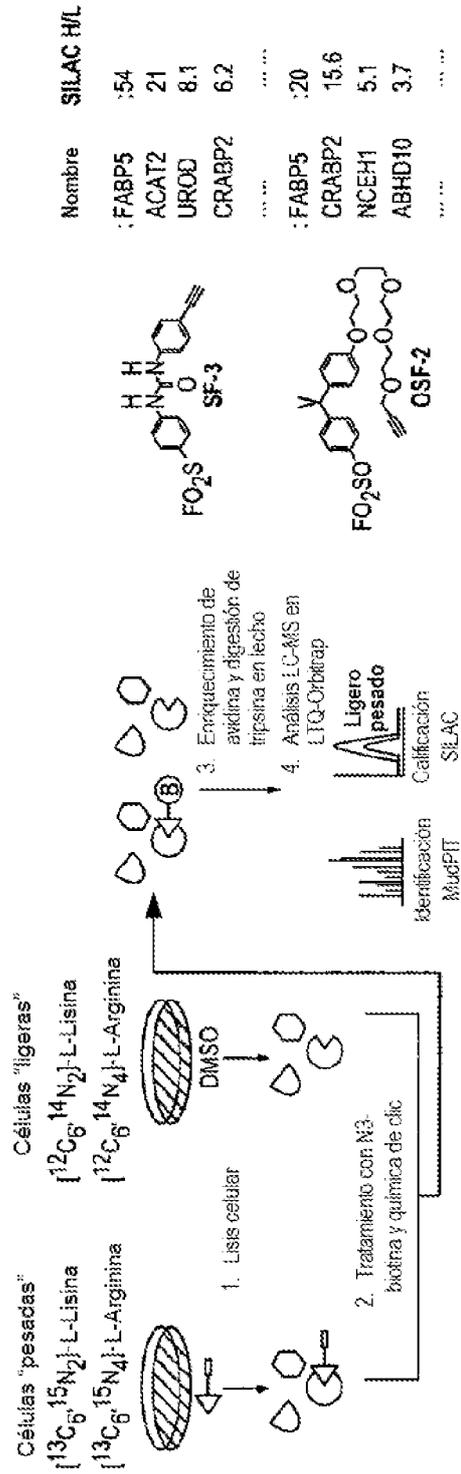


FIG. 25

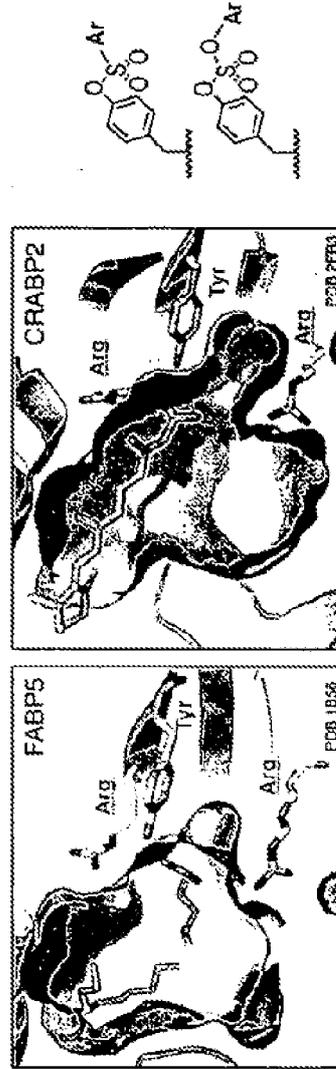


FIG. 26

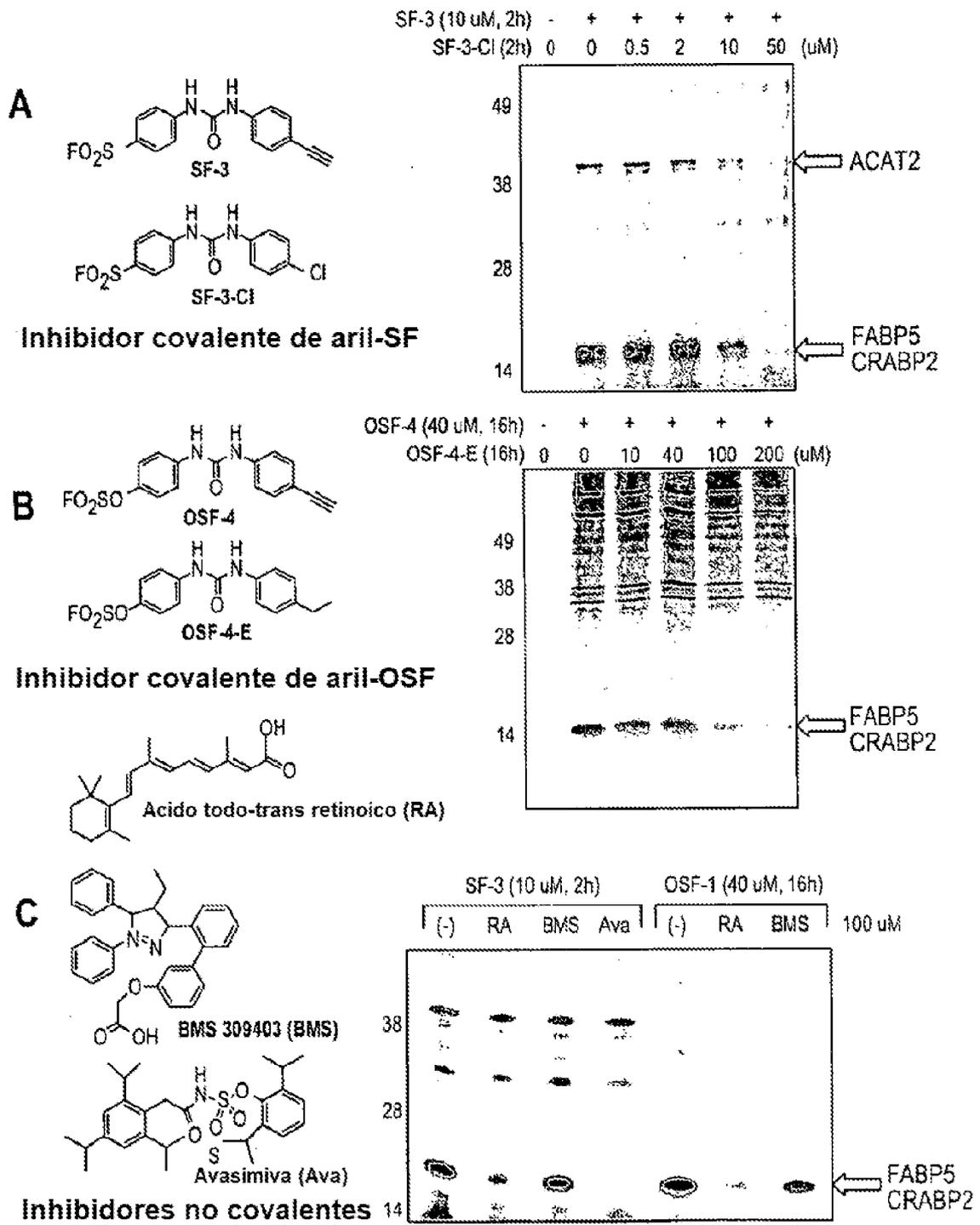


FIG. 27

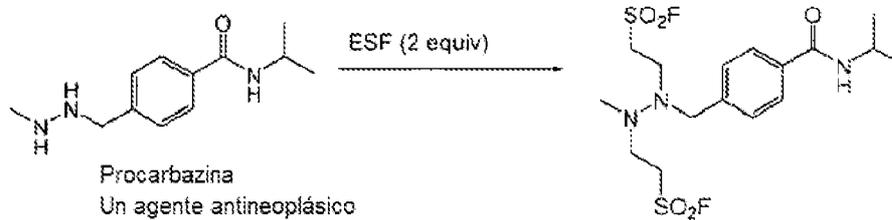
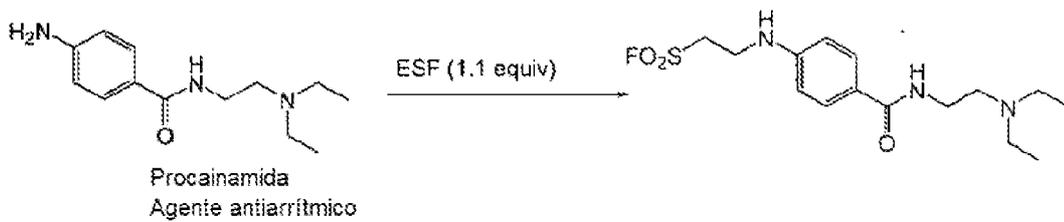
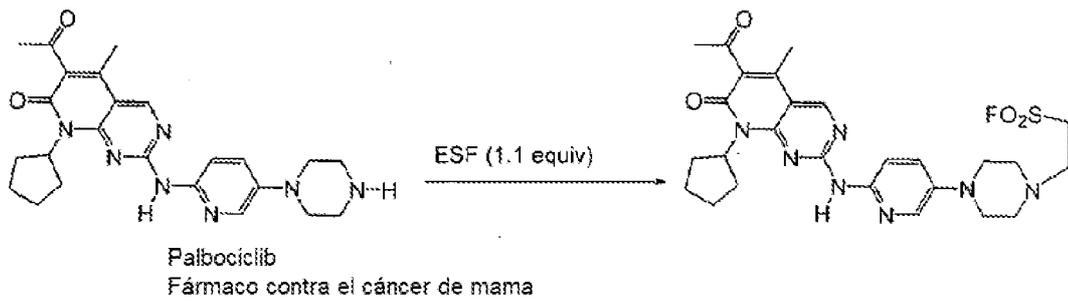
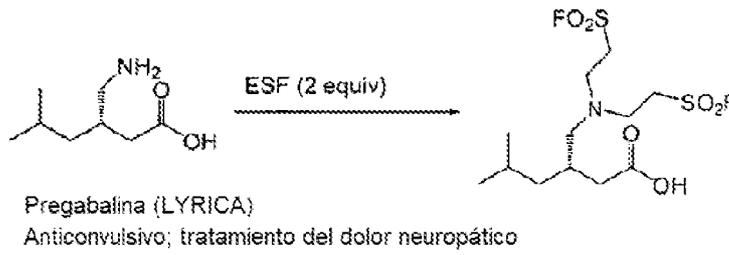
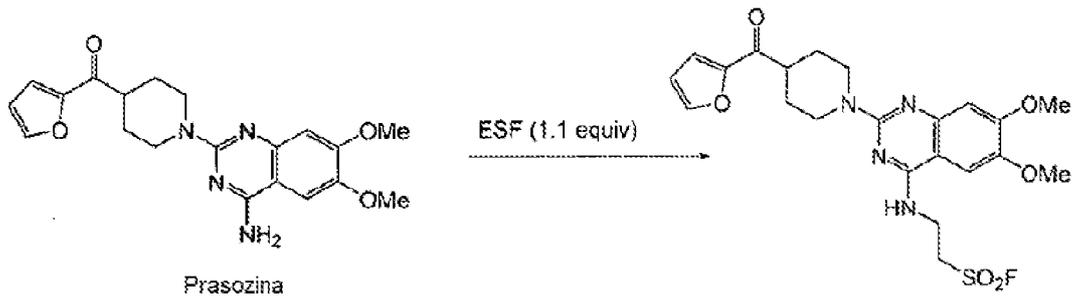
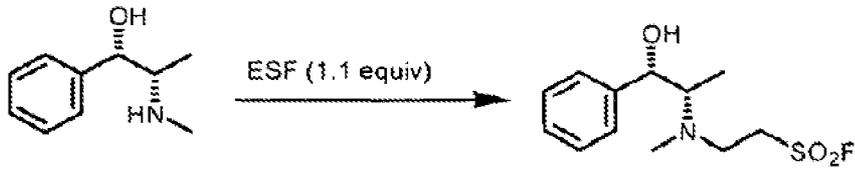
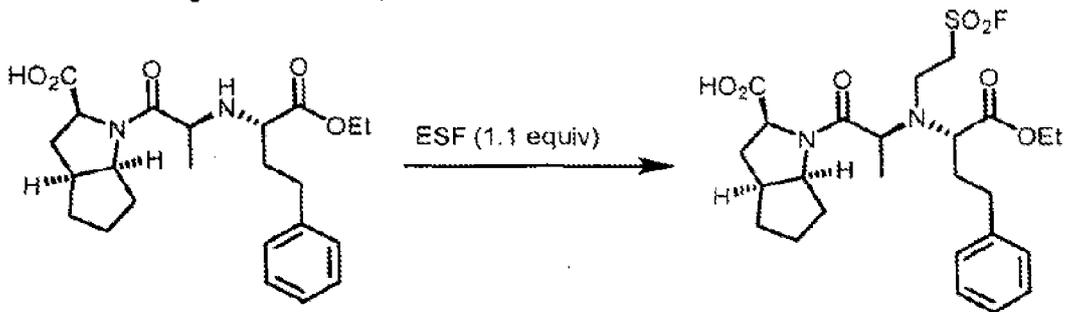


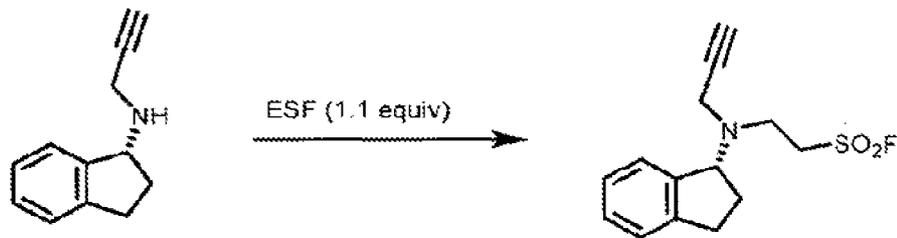
FIG. 28



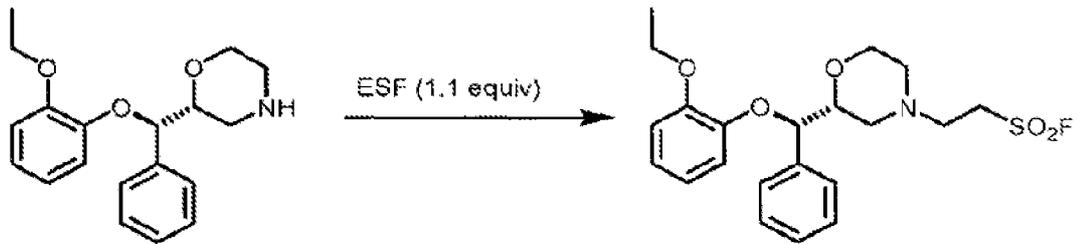
Pseudoefedrina  
Un descongestionante nasal; estimulante



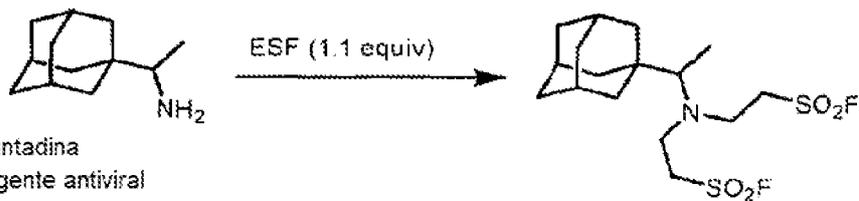
Ramipril  
Un antihipertensivo



Rasagilina  
Un inhibidor de oxidasa monoamina

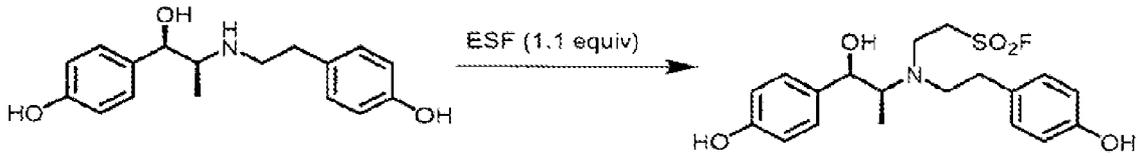


Reboxetina  
Un antidepresivo; inhibidor de la reabsorción de norepinefrina



Rimantadina  
Un agente antiviral

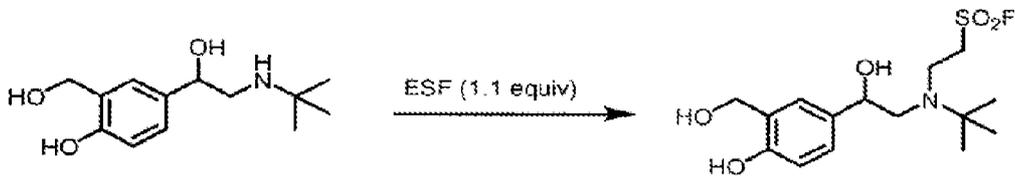
FIG. 29



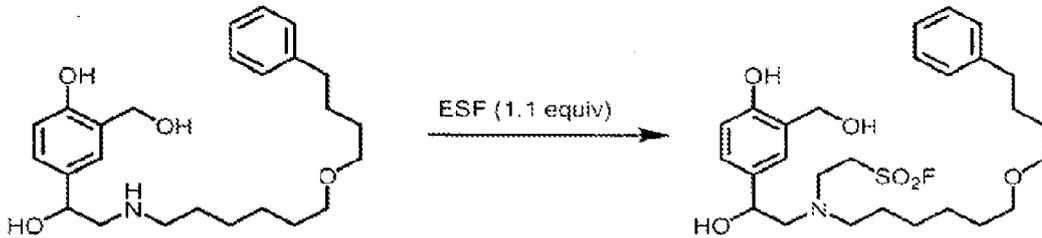
Ritodrina  
Agonista del receptor adrenérgico beta-2; detiene labor prematura



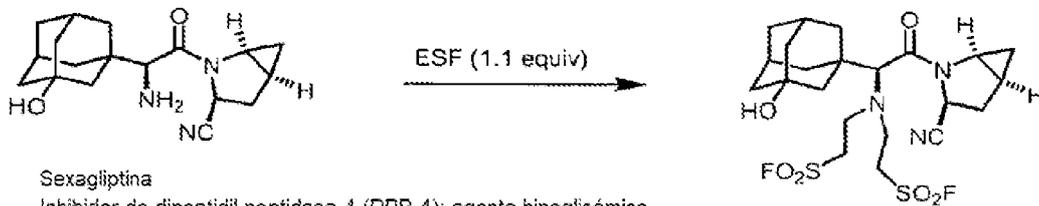
S-adenosilmetionina  
Co-sustrato de transmetilación, antidepresivo



Salbutamol (albuterol)  
Agonista del receptor adrenérgico beta-2, supresor de bronco espasmo

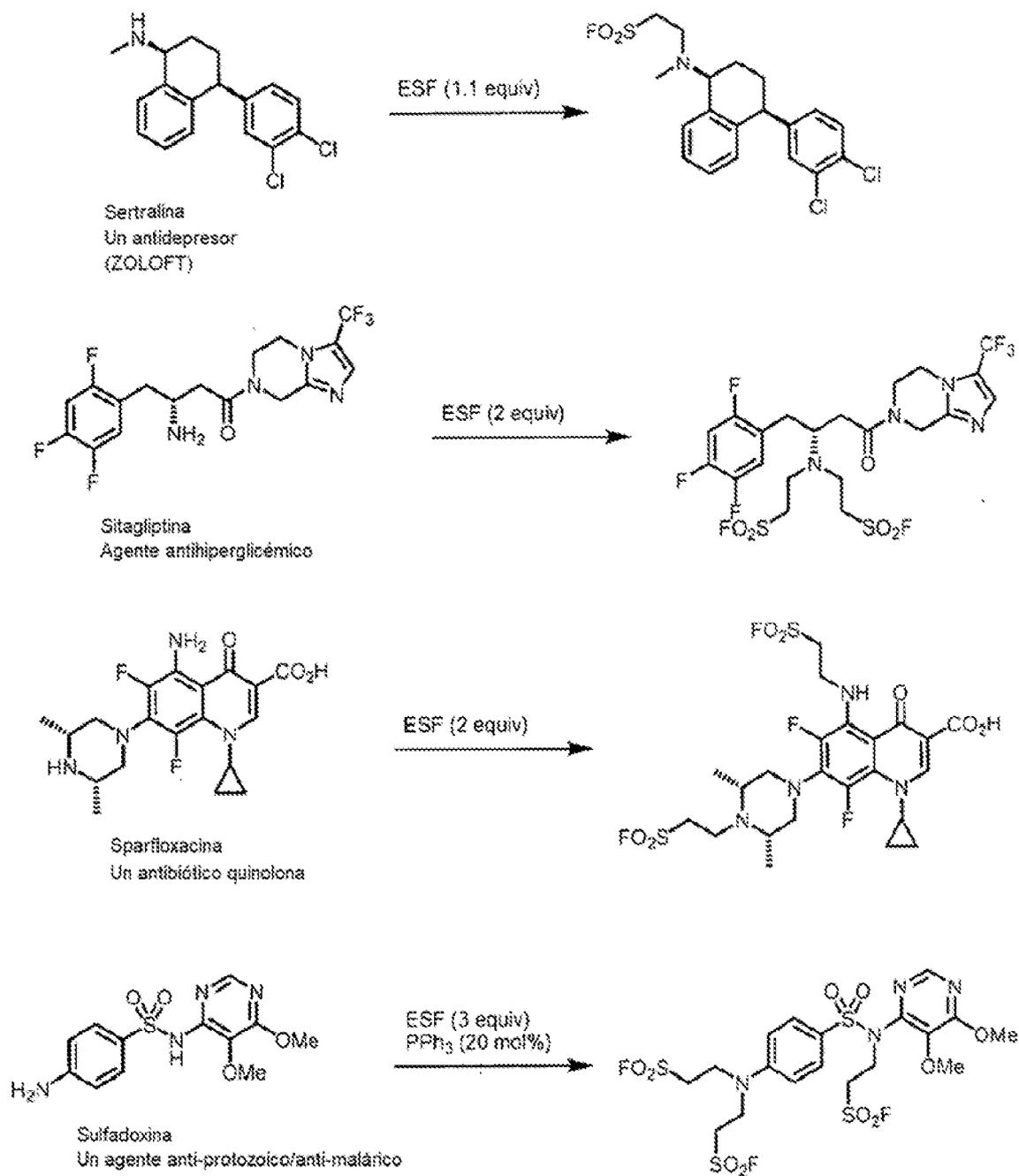


Salmeterol  
Agonista del receptor adrenérgico beta-2, supresor de bronco espasmo



Sexagliptina  
Inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4); agente hipoglicémico

**FIG. 30**



**FIG. 31**

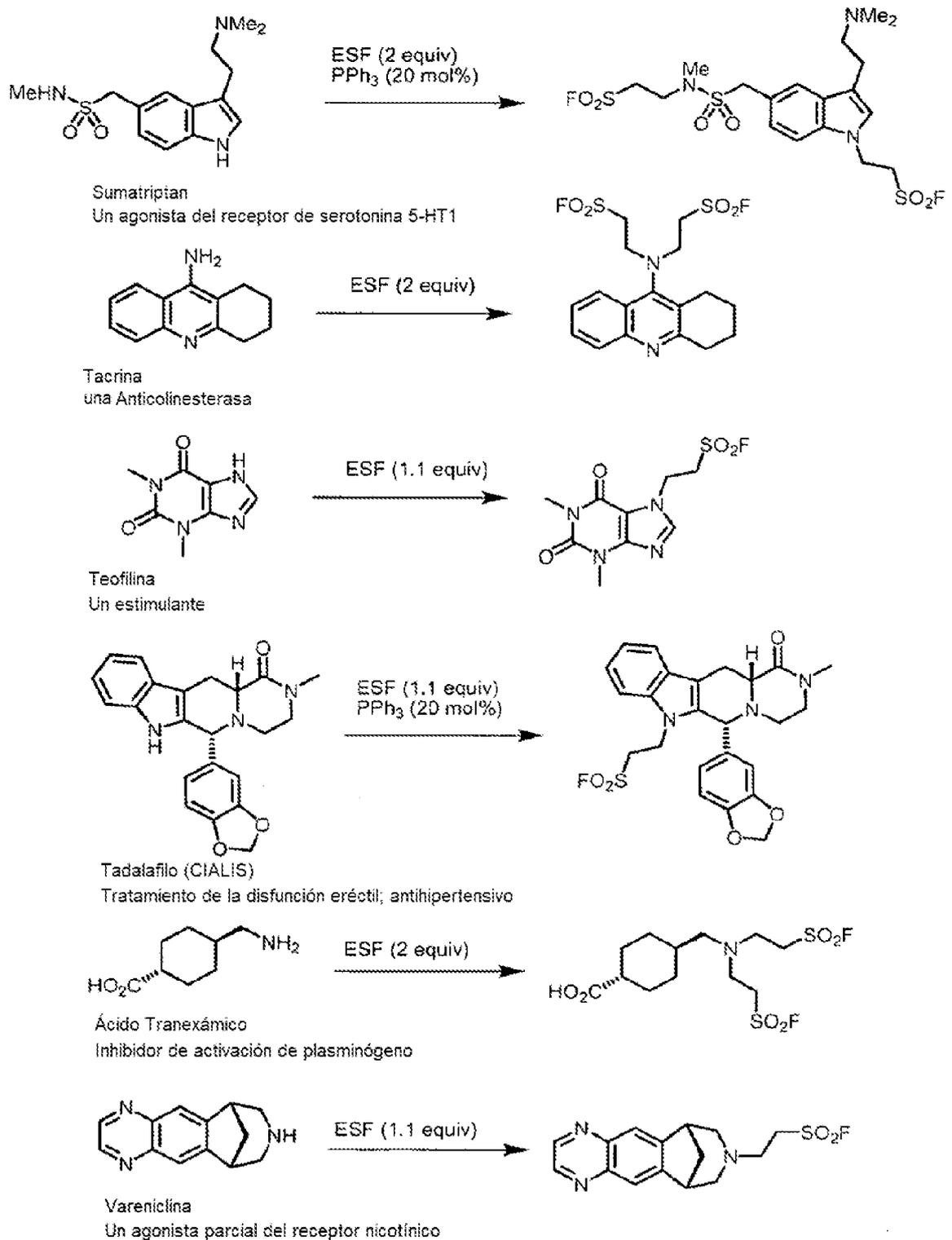
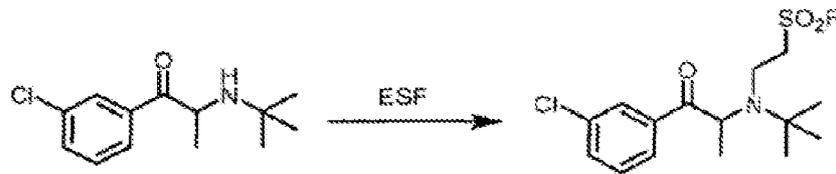
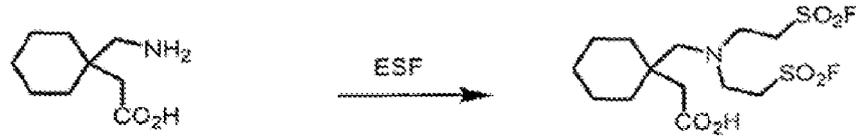


FIG. 32

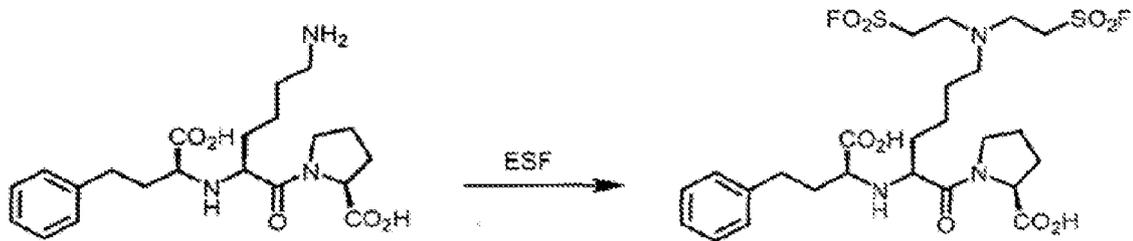




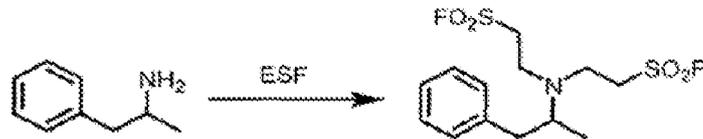
Bupropión  
Antidepresivo; sal de clorhidrato vendida como WELLBUTRIN



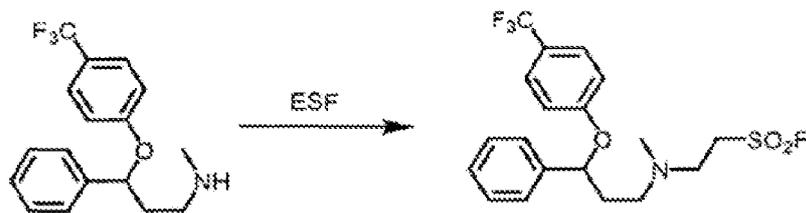
Gabapentina  
Un anticonvulsivo; analgésico



Lisinopril  
Inhibidor de la enzima que convierte angiotensina (ACE); antihipertensivo



Anfetamina  
Un estimulante



Fluoxetina (PROZAC)  
Inhibidor selectivo de reabsorción de serotonina; antidepresivo

FIG. 34

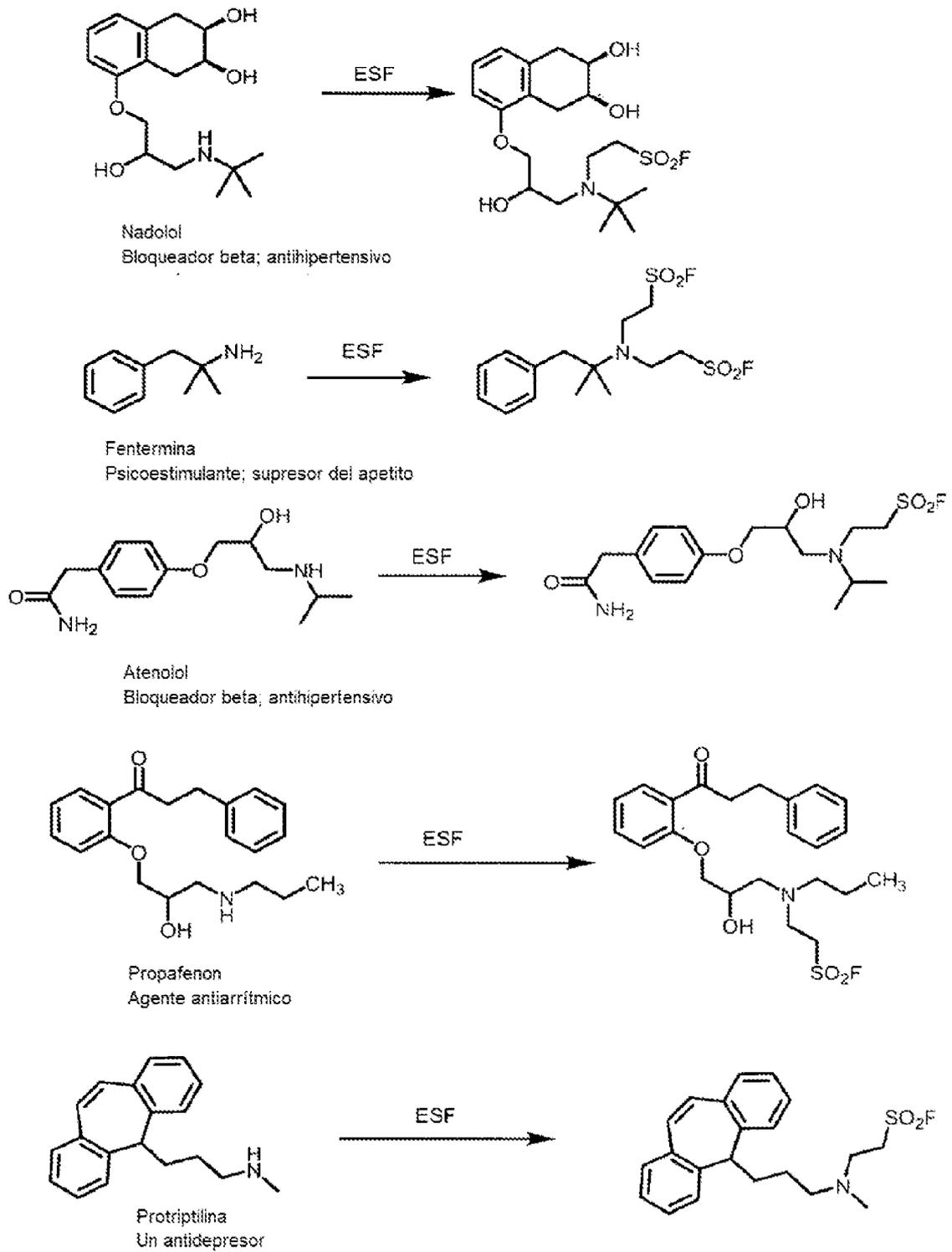


FIG. 35

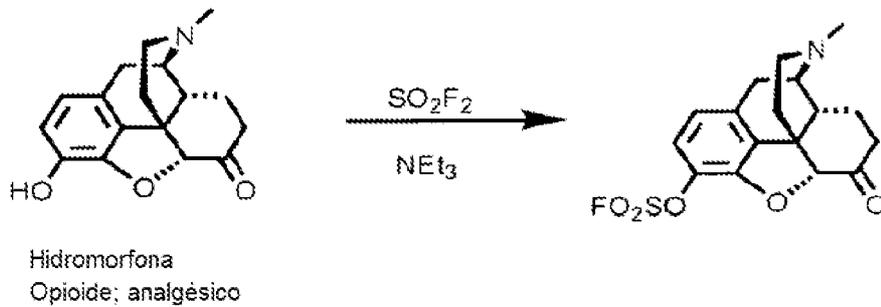
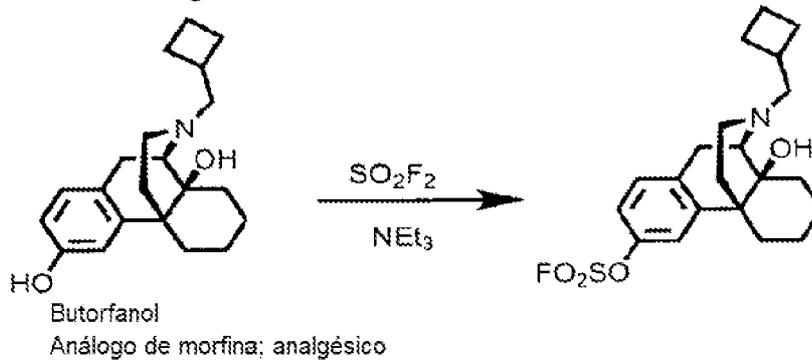
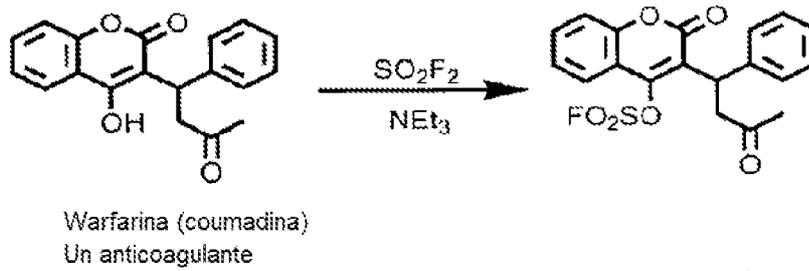
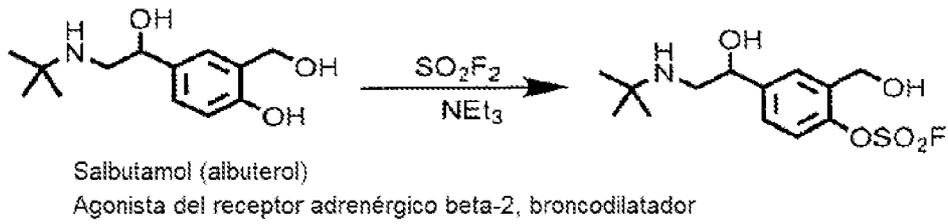
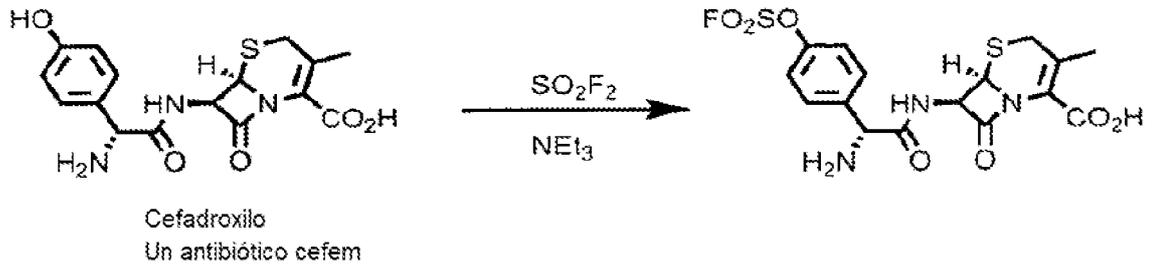
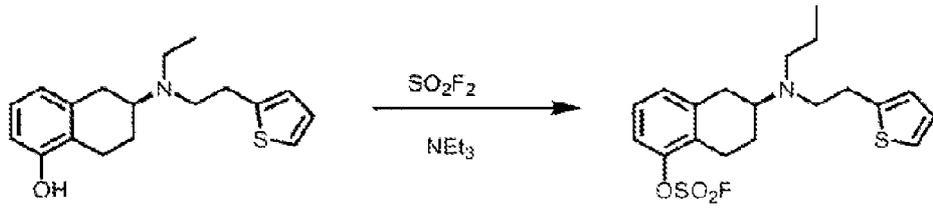
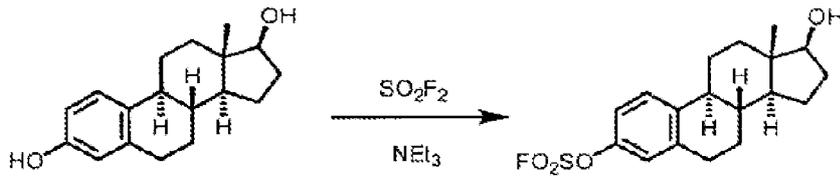


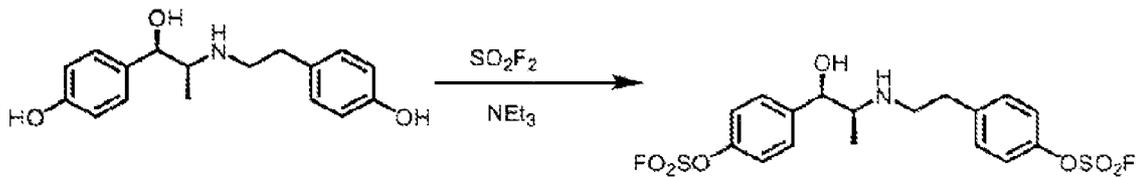
FIG. 36



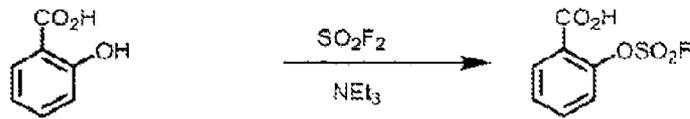
Rotigotina  
Agonista de dopamina; tratamiento del Parkinson



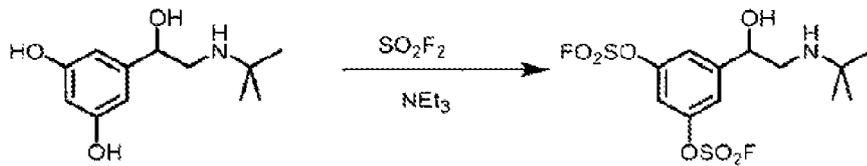
Estradiol  
Hormona estrogénica; regulador menstrual



Ritodrina  
Agonista del receptor adrenérgico beta-2; agente anticontracción



Ácido salicílico  
Analgésico



Terbutalina  
Agonista del receptor adrenérgico beta-2; agente anticontracción;  
Tratamiento del asma

**FIG. 37**