



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111689929 B

(45) 授权公告日 2024.05.31

(21) 申请号 202010525386.3
 (22) 申请日 2015.06.05
 (65) 同一申请的已公布的文献号
 申请公布号 CN 111689929 A
 (43) 申请公布日 2020.09.22
 (30) 优先权数据
 62/008,925 2014.06.06 US
 (62) 分案原申请数据
 201580042130.4 2015.06.05
 (73) 专利权人 斯克里普斯研究所
 地址 美国加利福尼亚州
 (72) 发明人 董佳佳 K·B·沙普利斯
 J·W·凯利 A·巴朗扎卡
 陈文涛
 (74) 专利代理机构 深圳市百瑞专利商标事务所
 (普通合伙) 44240
 专利代理师 金辉
 (51) Int.Cl.
 C07D 295/26 (2006.01)
 C07D 295/185 (2006.01)
 C07D 277/82 (2006.01)

C07D 295/088 (2006.01)
 C07D 279/08 (2006.01)
 C07C 305/26 (2006.01)
 A61K 31/136 (2006.01)
 A61K 31/14 (2006.01)
 A61K 31/197 (2006.01)
 A61K 31/505 (2006.01)
 A61K 31/56 (2006.01)
 A61K 31/65 (2006.01)
 A61K 31/515 (2006.01)
 A61K 31/5513 (2006.01)
 A61K 31/4745 (2006.01)
 A61K 31/655 (2006.01)
 A61K 31/53 (2006.01)
 A61K 31/198 (2006.01)
 A61K 31/4045 (2006.01)
 A61K 31/473 (2006.01)
 A61K 31/397 (2006.01)
 A61K 31/4245 (2006.01) (续)

(56) 对比文件
 CN 102341390 A, 2012.02.01 (续)

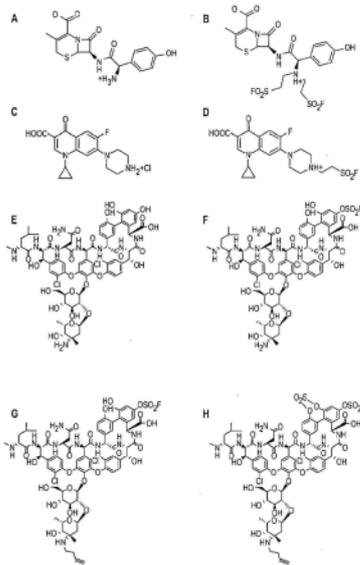
审查员 汪国进

权利要求书3页 说明书78页 附图31页

(54) 发明名称
 氟化硫(VI)化合物及其制备方法

(57) 摘要
 本申请描述了由式(I)表示的化合物:

(I) $Y-Z-(X^1-S(O)(X^2)F)_m$ 其中: Y是生物活性有机核心基团, 其包括一种或多种芳基、杂芳基、非芳香烃基、和非芳香杂环基团, Z共价结合至该基团; n是1、2、3、4或5; m是1或2; Z是O、NR或N; X¹是共价键或-CH₂CH₂-, X²是O或NR; 且R包含H或取代或未被取代的基团, 选自芳基、杂芳基芳基、非芳香烃基和非芳香杂环基团。制备该化合物的方法, 使用该化合物的方法, 包含所述化合物的药物组合物。



CN 111689929 B

[接上页]

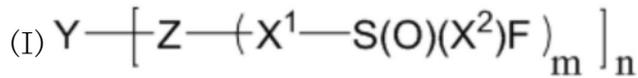
(51) Int.Cl.

<i>A61K 31/4353</i> (2006.01)	<i>A61P 25/24</i> (2006.01)
<i>A61K 31/439</i> (2006.01)	<i>A61P 29/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4709</i> (2006.01)	<i>A61P 43/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/7048</i> (2006.01)	<i>A61P 21/02</i> (2006.01)
<i>A61K 31/47</i> (2006.01)	<i>A61P 31/04</i> (2006.01)
<i>A61K 31/70</i> (2006.01)	<i>A61P 21/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/05</i> (2006.01)	<i>A61P 5/24</i> (2006.01)
<i>A61K 31/40</i> (2006.01)	<i>A61P 31/00</i> (2006.01)
<i>A61K 31/407</i> (2006.01)	<i>A61K 38/31</i> (2006.01)
<i>A61K 31/4168</i> (2006.01)	<i>A61K 47/54</i> (2017.01)
<i>A61K 31/485</i> (2006.01)	<i>A61K 51/04</i> (2006.01)
<i>A61P 25/20</i> (2006.01)	
<i>A61P 5/38</i> (2006.01)	
<i>A61P 25/08</i> (2006.01)	
<i>A61P 25/04</i> (2006.01)	

(56) 对比文件

WO 2007/076875 A2, 2007.07.12
WO 2011/044264 A2, 2011.04.14
US 2014/0142338 A1, 2014.05.22

1. 制备由式 (I) 表示的化合物的方法:



其中:

所述化合物的至少一个Z是N或NR;

所述方法包括通过迈克尔加成使带有NH₂或NHR取代基的前体抗生素与CH₂=CH-SO₂F反应,以用-CH₂CH₂-SO₂F取代NH₂的氢或NHR的氢;

其中:

Y是抗生素核心基团,每个Z独立地共价结合至Y,其中所述抗生素选自头孢菌素和环丙沙星组成的组;

n是1、2、3、4或5;

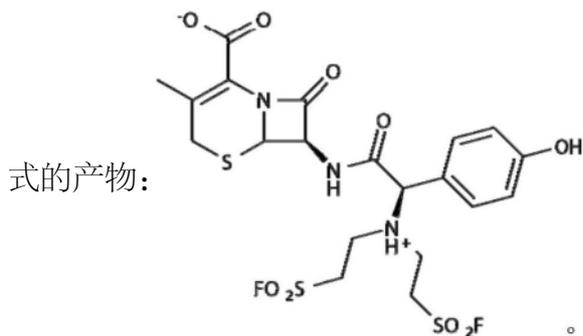
每个Z独立地为NR或N;

当Z是NR,m是1,X¹是共价键或CH₂CH₂,并且Z共价结合至Y;

当Z是N,则(a)m是2,X¹是CH₂CH₂并且Z共价结合至Y;或者(b)m是1,X¹是共价键或CH₂CH₂,并且Z是核心基团Y的芳香或非芳香杂环部分的氮;

每个X²独立地为O或NR;并且

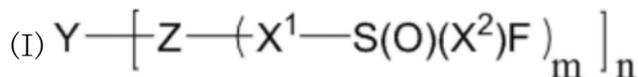
每个R独立选自H、苯基、联苯基、萘基、蒽基、呋喃基、苯并呋喃基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、苯并恶唑基、苯并恶二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲哚嗪基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、四并唑啉基、咪唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、咪唑并吡啶基组成的组;或者其中带有NH₂基团的前体是头孢羟氨苄,并且所述头孢羟氨苄与至少两个当量的CH₂=CH-SO₂F反应以产生下



2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述抗生素是头孢菌素。

3. 根据权利要求1所述的方法,其中所述抗生素是环丙沙星。

4. 由式 (I) 表示的化合物:



其中:

所述化合物的至少一个Z是N或NR;

Y是抗生素核心基团,每个Z独立地共价结合至Y,其中所述抗生素选自头孢菌素和环丙沙星组成的组;

n是1、2、3、4或5;

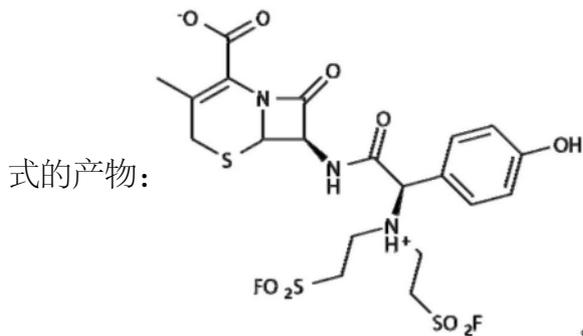
每个Z独立地为NR或N;

当Z是NR, m是1, X¹是共价键或CH₂CH₂, 并且Z共价结合至Y;

当Z是N, 则(a) m是2, X¹是CH₂CH₂并且Z共价结合至Y; 或者(b) m是1, X¹是共价键或CH₂CH₂, 并且Z是核心基团Y的芳香或非芳香杂环部分的氮;

每个X²独立地为O或NR; 并且

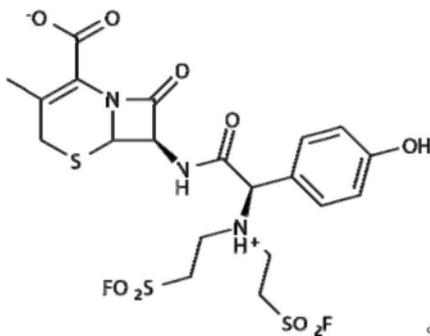
每个R独立选自H、苯基、联苯基、萘基、蒽基、呋喃基、苯并呋喃基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、苯并恶唑基、苯并恶二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吲哚基、异吲哚基、吲哚嗪基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、四并唑哒嗪基、呋唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、咪唑并吡啶基组成的组; 或者其中带有NH₂基团的前体是头孢羟氨苄, 并且所述头孢羟氨苄与至少两个当量的CH₂=CH-SO₂F反应以产生下



5. 根据权利要求4所述的化合物, 其中所述抗生素是头孢菌素。

6. 根据权利要求4所述的化合物, 其中所述抗生素是环丙沙星。

7. 根据权利要求4所述的化合物, 具有下式:



8. 根据权利要求4所述的化合物, 其中一个或多个-Z-X¹-(S) (X²)F基团的氟富含¹⁸F。

9. 一种化合物, 其含有与SO₂F或CH₂CH₂SO₂F基团结合的核心基团; 其中所述核心基团是具有氨基取代或羟基取代的侧链的氨基酸, 并且所述SO₂F或CH₂CH₂SO₂F基团取代羟基或氨基取代基的氢而结合至侧链; 其中所述氨基酸选自酪氨酸、2,6-二甲基酪氨酸、组氨酸、赖氨酸和精氨酸组成的组。

10. 根据权利要求9的化合物, 其中所述氨基酸是酪氨酸。

11. 根据权利要求9的化合物, 其中所述氨基酸是2,6-二甲基酪氨酸。

12. 根据权利要求9的化合物, 其中所述氨基酸是组氨酸。

13. 根据权利要求9的化合物, 其中所述氨基酸是赖氨酸。

14. 根据权利要求9的化合物, 其中所述氨基酸是精氨酸。

15. 一种化合物, 其含有结合至SO₂F或CH₂CH₂SO₂F基团的核心基团; 其中所述核心基团是

含有氨基酸残基的多肽,所述氨基酸残基具有氨基取代或羟基取代的侧链并且所述 SO_2F 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$ 基团取代羟基或氨基取代基的氢而结合至侧链;其中所述氨基酸残基选自酪氨酸残基、2,6-二甲基酪氨酸残基、组氨酸残基、赖氨酸残基和精氨酸残基组成的组。

16. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述氨基酸残基是酪氨酸残基。

17. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述氨基酸残基是2,6-二甲基酪氨酸残基。

18. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述氨基酸残基是组氨酸残基。

19. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述氨基酸残基是赖氨酸残基。

20. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述氨基酸残基是精氨酸残基。

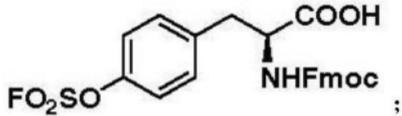
21. 根据权利要求15至20中任一项所述的化合物,其中所述多肽是蛋白质。

22. 根据权利要求15所述的化合物,其中所述多肽选自亮丙瑞林和格拉默,并修饰为用 $-\text{OSO}_2\text{F}$ 基团取代酪氨酸残基的酚羟基。

23. 根据权利要求9至14中任一项所述的化合物在用于制备在其氨基酸残基的侧链上含有 SO_2F 或 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$ 基团的多肽中的用途。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述多肽是蛋白质。

25. 具有下式的氨基保护的O-氟磺酰基-L-酪氨酸用于制备多肽的用途:



其中“Fmoc”代表9-芴甲氧基羰基保护基。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中所述多肽是蛋白质。

氟化硫(VI)化合物及其制备方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2014年6月6日提交的美国临时专利申请No.62/008,925的优先权,在此该申请的全部内容通过引用并入本申请中。

[0003] 政府支持

[0004] 本发明是在美国国立卫生研究院(National Institutes of Health)批准号U01NS058046和EB015663以及国家科学基金会批准号CHE 1011796的政府支持下进行的。美国政府拥有本发明的某些权利。

技术领域

[0005] 本发明涉及氟化硫(VI)化合物,包括治疗化合物和组合物,以及使用所述化合物和组合物的方法及制备所述化合物和组合物的方法。

背景技术

[0006] 十多年前,“点击”化学作为功能性分子组装的概念性框架被引入,其强调碳-杂原子键在连接模块化构建单元中的重要性(参见H.C.Kolb,M.G.Finn,K.B.Sharpless, *Angew.Chem.* 2001, 123, 2056-2075; *Angew.Chem. Int.Ed.* 2001, 2040, 2004-2021)。点击反应是从自然获得启发,其是经鉴定能在操作简单、氧气和水有好的条件下进行的工艺,并且产品收率高,产品纯化要求极低。这类反应均有强热力学驱动力和一致性、容易控制的反应路径的少见的特征组合。同时,这两个特征使其能够广泛用于各种基材中,具有极高的可靠性。

[0007] 叠氮化物-炔环加成反应(参见R.Huisgen, *Angew.Chem.* 1963, 75, 604-637; *Angew.Chem. Int.Ed. Engl.* 1963, 1962, 1565-1598)尤其有用,因为其参与官能团的不活泼性以及利用Cu(I)催化剂打开它们的连接能力的性能(对于不同目的,达到不同的程度)(参见(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.) ,能在炔组分中安装张力环(参见(a) G.Wittig, A.Krebs, *Chem.Ber.Recl.* 1961, 94, 3260-3275. (b) N.J.Agard, J.A.Prescher, C.R.Bertozzi, *J.Am.Chem.Soc.* 2004, 126, 15046-15047) ,或者它们能保持紧密的空间接近性(参见(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, 121, 5044-5048; *Angew.Chem. Int.Ed.* 2009, 5048, 4944-4948)。因此,尽管其具有高能量的性质,但这种通过找到诱导两种官能团相互反应的途径引发的点击反应只有极小的与任意物质反应的可能性。相反,通过调节至少一种高反应性基团的性能,大多数其它点击反应找到有用的活性窗口。

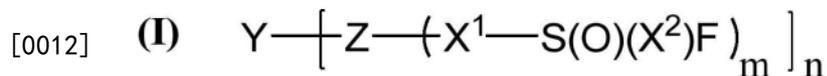
[0008] 对于新型点击化学方法将存在持续的需求,尤其是用于制备带有有用的、不常见的官能团和药效基团的生物活性材料的那些方法。本申请描述的化合物和方法解决了这些需求。

发明内容

[0009] 本申请描述了“点击”化学的一个新方面——即磺酰氟化物交换反应(SuFEx)。SuFEx可通过氟化物离子的独特的氢键合条件和结合至硫(VI)和硅中心的氟化物的热力学和动力学特性之间的相互影响实现。点击反应很少涉及酸碱化学,因为酸碱反应通常展示出较低的选择性;但是SuFEx转换是一个例外。氟化物离子的特殊属性使得其成为可能,要求在严格的空间和动力学限制下的“H⁺”或“R₃Si⁺”指导。SuFEx化学使用界面(水/有机)和均相条件突出优势。SO₂基团的弱极性允许用SO₂连接建立的分子的性能较大程度的受连接单元影响。获得的磺酰/硫酸盐连接体工具箱也通过另一个点击反应有力的增强,共轭(Michael)添加亲核物质至特殊亲电体乙烯磺酰基氟化物(ethylenesulfonyl fluoride)。

[0010] 本文描述的化合物是生物活性材料如药物、其他治疗剂、除草剂、杀虫剂、抗菌剂、兽用药剂等的类似物,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团,如下所述,通常替代药物或治疗剂的-OH,-NH₂或-NHR取代基。在一些情形下,类似物的-Z-X¹-(S)(O)(X²)F取代基替代药物、治疗剂或其他生物活性剂上的另一基团,如-CF₃,-OCF₃,-OMe,-OEt,或卤素(如Cl或Br)取代基,或者药物或治疗剂的碳原子上的氢。

[0011] 在一些实施方式中,本文描述的生物活性化合物由式(I)表示:



[0013] 其中:

[0014] Y是生物活性有机核心基团,其包括一种或多种未被取代或被取代的单元,该单元选自芳基、杂芳基、非芳香烃基和非芳香杂环基团,每个Z独立的共价结合至该单元;

[0015] n是1、2、3、4或5;

[0016] 每个Z独立的为O、NR或N;

[0017] 当Z是O,m是1,X¹是共价键,并且Z共价结合至Y的芳基或杂芳香单元;

[0018] 当Z是NR,m是1,X¹是共价键或CH₂CH₂,并且Z共价结合至Y的非芳香烃基、非芳香杂环基团、芳基或杂芳基单元;

[0019] 当Z是N,(a)m是2,X¹是CH₂CH₂并且Z共价结合至Y的非芳香烃基、非芳香杂环基团、芳基或杂芳基单元;或者(b)m是1,X¹是共价键或CH₂CH₂,并且Z是核心基团Y的芳香或非芳香杂环部分的氮;

[0020] 每个X²独立的为O或NR;并且

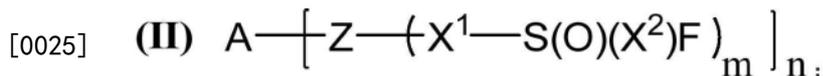
[0021] 每个R独立的包含H或被取代或未被取代的基团,该基团选自芳基、杂芳基芳基、非芳香烃基和非芳香杂环基团的。

[0022] 可存在于式(I)的化合物的各种烃基、芳基、杂芳基和杂环组分的取代基包括例如一个或多个选自下述组的基团:烷基单元(如烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、芳烷基,或两种或更多种的组合),-OR⁴,-N(R⁴)₂,-N⁺(R⁴)₃,-SR⁴,-OC(=O)R⁴,-N(R⁴)C(=O)R⁴,-SC(=O)R⁴,-OC(=O)OR⁵,-N(R⁴)C(=O)OR⁵,-SC(=O)OR⁵,-OC(=O)N(R⁴)₂,-N(R⁴)C(=O)N(R⁴)₂,-SC

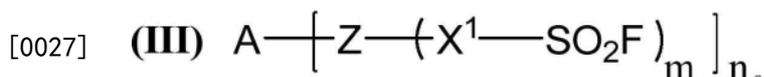
(=O)N(R⁴)₂, -OC(=O)SR⁵, -N(R⁴)C(=O)SR⁵, -SC(=O)SR⁵, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -C(=O)SR⁴, -OC(=NR⁴)R⁴, -N(R⁴)C(=NR⁴)R⁴, -SO₂R⁴, -SO₂OR⁴, -SO₂(NR⁴)₂, -N(R⁴)SO₂OR⁵, -N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂, -OSO₂OR⁵, -OSO₂N(R⁴)₂, -P(=O)(OR⁴)₂, -OP(=O)(OR⁴)₂, -OP(=O)R⁵(OR⁴), 氟代, 氯代, 溴代, 碘代, -NO₂, -N₃, -N=N-Ar¹, -CN, 杂芳基单元(包括杂芳基材料, 该杂芳基材料包括单芳香环或多稠合芳(族)环, 其中至少一个稠合环包括杂原子), 非芳香杂环单元, 稠合五元非芳香碳环, 稠合五元杂环, 稠合6元非芳香碳环, 稠合6元非芳香含氮杂环, 以及其中两种或更多种的组合。在前述取代基中, 每个R⁴独立的为H、烃基、杂芳基或非芳香杂环单元; 每个R⁵独立的为烃基、杂芳基或非芳香杂环单元; 每个Ar¹独立的为芳基或杂芳基。

[0023] 式(I)的某些化合物可通过以下反应制备: 将化合物Y-(ZH)_n与试剂反应, 该试剂包含-S(O)(X²)F基团, 例如SO₂F₂, CH₂=CHSO₂F, 以及本文详细描述的其他反应, 例如通过用F亲核置换Cl, 将相应的含氯分子转换成氟代化合物(例如用氟化盐或二氟化盐)。在一些实施方式中, Y-(ZH)_n是已知的在售药品, 其包括一种或多种初级或二级氨基取代基和/或芳香OH取代基, 其与试剂反应。在其他实施方式中, Y-(ZH)_n是已知在售药品的类似物, 其包括一种或多种初级或二级氨基取代基和/或芳香OH取代基, 其与试剂反应, 取代已知在售药品的H或另一取代基, 例如取代OMe, OCF₃, CF₃, 卤素等)。

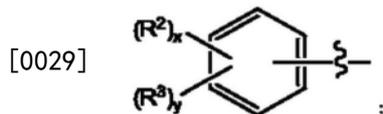
[0024] 在一些实施方式中, 式(I)的化合物由式(II)或式(III)表示:



[0026] 其中每个X²独立的为O或NR⁵。在优选的实施方式中, X²是O, 且化合物可由式(III)表示:



[0028] 在式(II)和式(III)中, A是生物活性有机核心基团。在一些实施方式中, A包括至少一个单元R¹, 且“n”是1、2、3、4或5。换言之, 式(II)的化合物包括具有治疗/医疗活性的A基团, 通常通过与可与ZH缩合的或以其他方式与ZH基团反应移除其H的试剂反应, A的R¹单元的一个或多个-ZH基团(即-OH、-NH₂、或-NHR)被[-Z-(X¹-S(O)(X²)F)_m]_n基团取代。式(II)的化合物保留了核心基团A的治疗活性。每个Z独立的为O、NR或N; 每个Z与A的R¹单元共价结合; 并且每个R独立的包含烃基。当Z是O时, m是1, 且每个X¹是共价键。当Z是NR时, m是1, 且每个X¹独立的为共价键或CH₂CH₂。当Z是N时, m是2, 且X¹是CH₂CH₂。每个R¹独立的为芳基、杂芳基或具有下式的被取代芳基:



[0030] 其中x和y是0、1或2; 且当R¹是被取代芳基时, x和y的总和至少是1; 且每个R²和R³独立的为选自下述组的取代基: 烃基单元, -OR⁴, -N(R⁴)₂, -N⁺(R⁴)₃, -SR⁴, -OC(=O)R⁴, -N(R⁴)C(=O)R⁴, -SC(=O)R⁴, -OC(=O)OR⁵, -N(R⁴)C(=O)OR⁵, -SC(=O)OR⁵, -OC(=O)N(R⁴)₂, -N(R⁴)C(=O)N(R⁴)₂, -SC(=O)N(R⁴)₂, -OC(=O)SR⁵, -N(R⁴)C(=O)SR⁵, -SC(=O)SR⁵, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)N(R⁴)₂, -C(=O)SR⁴, -OC(=NR⁴)R⁴, -N(R⁴)C(=NR⁴)R⁴, -SO₂R⁴, -SO₂OR⁴, -

$\text{SO}_2(\text{NR}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^5$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^5(\text{OR}^4)$, 氟代, 氯代, 溴代, 碘代, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}^1$, $-\text{CN}$, 杂芳基单元), 非芳香杂环单元, 以及其中两种或更多种的组合。或者, R^2 和 R^3 一起形成一个环, 该环选自稠合五元非芳香碳环、稠合五元杂环、稠合六元非芳香碳环, 以及稠合六元非芳香含氮杂环。在前述取代基中, 每个 R^4 独立的为H、烃基、杂芳基或非芳香杂环单元; 每个 R^5 独立的为烃基、杂芳基或非芳香杂环单元; 每个 Ar^1 独立的为芳基或杂芳基。在一些实施方式中, 当Z是N时, Z也可以是核心基团A的芳香或非芳香杂环部分的氮, 在此情形下, m是1, 且 X^1 是共价键或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 基团。

[0031] 在式(II)和(III)的化合物中, 每个 Ar^1 、烃基、杂芳基、非芳香杂环单元、稠合五元非芳香碳环、稠合五元杂环、稠合六元非芳香碳环和稠合六元非芳香含氮杂环独立的是未被取代的, 或者被包含至少一个非碳的原子的基团取代。

[0032] 在式(I)和式(II)化合物的一些实施方式中, 每个 X^2 是O, 每个Z独立的为O、NR或N; 并且至少一个Z是O。在式(I)和式(II)化合物的一些其他实施方式中, 每个 X^2 是O, 每个Z独立的为O、NR或N; 并且至少一个Z是NR。在式(I)和式(II)化合物的其他一些实施方式中, 每个 X^2 是O, 每个Z独立的为O、NR或N; 至少一个Z是N。

[0033] 在式(I)和式(II)化合物的一些实施方式中, 每个 X^2 是O, 每个 X^1 共价键; 并且每个Z是O。在式(I)和式(II)化合物的一些其他实施方式中, 每个 X^2 是O, 每个 X^1 是共价键, 并且每个Z是NR。在式(I)和式(II)化合物的其他一些实施方式中, 每个 X^2 是O, 每个 X^1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; 且每个Z独立的为NR或N。

[0034] 在由式(III)表示的化合物的一种实施方式中, 每个m是1; 每个Z独立的为O或NR; 每个 X^1 是共价键。

[0035] 在由式(III)表示的化合物的一种实施方式中, 每个Z独立的为O、NR或N; 至少一个Z是O; 但Z是O时, m是1, 且每个 X^1 是共价键; 当Z是NR时, m是1, 且每个 X^1 独立的为共价键或 CH_2CH_2 ; 当Z是N时, m是2, 且每个 X^1 是 CH_2CH_2 。

[0036] 在由式(III)表示的化合物的一种实施方式中, 每个Z独立的为O、NR或N; 至少一个Z是NR; 但Z是O时, m是1, 且 X^1 是共价键; 当Z是NR时, m是1, 且每个 X^1 独立的为共价键或 CH_2CH_2 ; 当Z是N时, m是2, 且每个 X^1 是 CH_2CH_2 。

[0037] 在由式(III)表示的化合物的一种实施方式中, 每个Z独立的为O、NR或N; 至少一个Z是N; 但Z是O时, m是1, 且 X^1 是共价键; 当Z是NR时, m是1, 且每个 X^1 独立的为共价键或 CH_2CH_2 ; 当Z是N时, m是2, 且每个 X^1 是 CH_2CH_2 。

[0038] 在由式(III)表示的化合物的一种实施方式中, 每个m是1; 每个Z为O; 每个 X^1 是共价键。

[0039] 在由式(III)表示的化合物的一种实施方式中, 每个Z为NR; 每个 X^1 独立的是共价键或 CH_2CH_2 。

[0040] 在由式(III)表示的化合物的一种实施方式中, 每个m是2; 每个Z为N; 每个 X^1 是 CH_2CH_2 。

[0041] 在式(I)、(II)和(III)的化合物的一些实施方式中, Y或A包含例如抗菌剂、酶抑制剂、药剂或治疗剂, 其中抗菌剂上的氧、氮或其组合上的一个或多个氢被 $[-\text{X}^1-\text{SO}_2\text{F}]_m$ 取代; 治疗剂用于治疗非细菌性疾病, 其中氧、氮或其组合上的一个或多个氢被 $[-\text{X}^1-\text{SO}_2\text{F}]_m$ 取代。

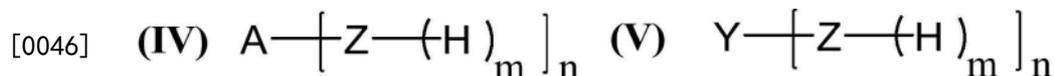
取代;治疗剂以病原体为目标(例如抗生素如万古霉素、利福霉素、利福平、替考拉宁、磺胺醋酰、阿莫西林、新生霉素、四环素化合物、四环素、氧四环素、甲烯土霉素、二甲胺四环素、金霉素、多西环素、氢吡四环素、地美环素、磺胺、磺胺甲恶唑、诺氟沙星、加替沙星、吉米沙星、抗结核化合物、异烟肼、利福平、链霉素、环丙沙星、莫西沙星、氨基水杨酸等;或者原生动动物药剂如抗疟疾药剂、奎宁、奎纳克宁、阿托伐醌、甲氟喹、周效磺胺、羟氯喹双碘喹啉、巴龙霉素等)。

[0042] 在式(I)、(II)和(III)的化合物的一些实施方式中,Y或A包括靶向宿主活性位点的治疗剂,如非甾族的抗炎剂(NSAIDs)如萘普生、布洛芬、阿司匹林、甲苯酰吡啶乙酸、氟联苯丙酸、苏灵大、吡罗昔康、萘丁美酮、氟芬那酸、托芬那酸、双氯芬酸等;抗肿瘤剂如争光霉素、阿糖胞苷、达卡巴嗪、葱环类药物(如道诺霉素、阿霉素等)、表阿霉素、依托泊苷、氟他米特、吉西他滨、伊达比星、亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林、疏嘌呤、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、培美曲赛、喷司他丁、甲基苄肼、苏拉明、替尼泊苷、硫鸟嘌呤、塞替派、尿嘧啶氮芥(uramastine)等;麻醉剂如吗啡、丁丙诺啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、二氢吗啡酮、甲基二氢吗啡酮、布托啡诺等;镇痛药如普瑞巴林、四氢大麻酚、芬太尼、氟吡汀、羟考酮、对乙酰氨基酚、水杨酰胺等;抗抑郁剂如氟西汀(PROZAC)、舍曲林(ZOLOFT)、度洛西汀(CYMBALTA)、阿莫沙平、马普替林、米安色林、诺米芬新、曲唑酮(trazodine)、维洛沙嗪、阿立哌唑、安非他酮(WELLBUTRIN)、去甲文拉法辛、度洛西汀、帕罗西汀等;COX₂抑制剂如塞来昔布、罗非考昔、罗美昔布、依托考昔、非罗考昔、尼美舒利等;COX-LOX抑制剂如利克飞龙、氯压定等;阿片受体拮抗剂如环丙甲羟二羟吗啡酮、烯丙羟吗啡酮、纳曲酮等;阿兹海默病药物如表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、美金刚、加兰他敏等;他汀类药物如阿托伐他汀(立普妥)、罗素伐他汀等;勃起功能障碍药物如西地那非(万艾可)、他达拉非(西力士)伐地那非(艾力达)、阿扑吗啡等;抗哮喘药物如沙丁胺醇(舒喘宁)、沙美特罗、特布他林、福莫特罗、奥西那林等;胆碱酯酶抑制剂如滕喜龙、他克林等;拟交感神经药物如苯肾上腺素、苯丙胺、甲氧胺、普瑞特罗、特布他林、羟苄羟麻黄碱等;抗癫痫药剂如拉莫三嗪、氨己烯酸、加巴喷丁、普瑞巴林等;神经肌肉阻断剂如筒箭毒碱、顺-阿屈库铵等;肠道类固醇吸收抑制剂如依泽替米贝、(3R,4S)-1,4-双(4-甲氧基苯基)-3-(3-苯丙基)-2-氮杂环丁酮等;内分泌药物如甲状腺素、生长激素抑制素等;雌激素剂、拮抗剂和激动剂如雷洛昔芬、强力求偶素、炔雌醇、己烯雌酚等;抗病毒药剂如阿昔洛韦、伐昔洛韦、喷昔洛韦、西多福韦、扎西他滨、阿德福韦、恩替卡韦等;厌食药剂如苯丁胺等;抗凝血剂华法令阻凝剂、茴香豆醇等;降血压和 β -受体阻滞药如赖诺普利、纳多洛尔、阿替洛尔、醋丁洛尔、倍他洛尔、卡维地洛、艾司洛尔等;色拉托宁受体激动剂和色拉托宁摄取抑制剂如色拉托宁、舍曲林、多拉司琼、氟西汀等;利尿剂如氢氯噻嗪、布美他尼、呋喃苯胺酸、松脂醇等;钙通道阻断剂如苯磺酸氨氯地平、咪拉地尔盐酸盐等;以及女性性欲增强化合物如氟立班丝氨(1-(2-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}乙基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;Sprout药物公司)。其他合适的材料包括肽基或氨基酸基药剂,尤其是酪氨酸、2,6-二甲基酪氨酸、赖氨酸,和包括一个或多个选自酪氨酸、2,6-二甲基酪氨酸、赖氨酸的残基的肽,例如亮丙瑞林(抑那通,含酪氨酸的肽脑垂体GnRH受体拮抗剂)、格拉默(赖氨酸丙氨酸和酪氨酸的随机聚合物,商品名为CAPOXONE,一种免疫调节剂)。众所周知,在医疗领域,在特定的分类(如抗生素、雌激素剂、抗肿瘤药等)的药物可能有治疗用途和不止一种类型疾病或症状的适应症。

[0043] 在一些实施方式中,式(I)、(II)和(III)的化合物,Y或A是治疗剂,其展示出对药物活性有机核心基团A的药用靶点实质相同的靶点的活性。

[0044] 式(I)、(II)和(III)的化合物,具有治疗活性的Y或A可与药学上可接受的载体、媒介或稀释剂一起制备为药物组合物。

[0045] 本发明还提供了用于制备式(II)和式(I)的化合物的方法。在一种实施方式中,制备式(II)或式(I)的化合物的方法包括将式(IV)或(V)的化合物与 SO_2F_2 在碱存在条件下反应:



[0047] 其中A、Y、m和n如式(I)和(II)所定义,并且Z是O或NR。合适的碱的实例包括(碱金属氢氧化物,如NaOH、KOH等)、碱金属醇盐(如叔丁醇钾、甲氧基钠等)、含氮碱(优选为叔胺,例如三乙胺或二异丙基乙胺;脒如DBU(1,8-二氮杂二环[5.5.0]十一碳-7-烯等);胍如四甲基胍等),等等。

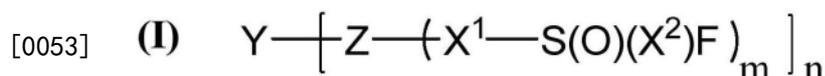
[0048] 在另一实施方式中,在制备式(II)或式(I)化合物的方法中,每个m是2,每个Z是N,并且每个 X^1 是 CH_2CH_2 ,包含将式(IV)或(V)化合物分别与 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{F}$ ("ESF")反应,其易于与包含至少一个N-H键的氨基化合物缩合。

[0049] 包括式(III)的化合物的式(I)和式(II)化合物具有许多有用的意外特性。在许多实施方式中,化合物针对与包含核心基团Y或A的对应化合物的治疗靶点实质相同的靶点具有治疗活性,但是具有一种或多种额外的有用特征性能,如增强的溶解性、增强的生物药效率,与病人或病原体目标基团共价连接的能力,比母体化合物更低的水/辛醇分配系数(LogP)(尤其当在母体治疗化合物中用 $-\text{OSO}_2\text{F}$ 替代 $-\text{OCF}_3$ 时),并通过替换F,提供选择性连接式(II)化合物至有用基团如染料(例如荧光染料)生物素、聚合物(例如聚苯乙烯树脂或其他常用聚合物以及如通常拥有的共同审理的申请号为PCT/US2013/072871的PCT申请中描述的聚合物,通过引用整体并入本文)的操作。 $-\text{OSO}_2\text{F}$ 基团可视为 $-\text{OCF}_3$ 的生物电子等排体,使得 $-\text{OSO}_2\text{F}$ 成为 $-\text{OCF}_3$ 的有吸引力的替代,尤其是需要较低LogP时。

[0050] 除了生物活性本身,Ar- OSO_2F 基团为ArOH和Ar OSO_3^- 化合物提供有效的保护基或前体。本文描述的各种形式的 SO_2F 单元也提供用于共价连接有机化合物至底物的操作,该底物具有酚羟基、氨基等,例如连接至表面,如改性聚苯乙烯珠或玻璃表面,或者连接至另一分子,如蛋白(例如通过蛋白活性位点中的氨基酸残基的亲核侧链)。 $-\text{OSO}_2\text{F}$ 基团也可用作离去基团,用于亲核芳香取代反应或者其他取代或偶联反应中取代例如卤素基团、三氟甲磺酸酯、甲磺酸或其他离去基团。另外,本文描述的具有生物活性的 SO_2F 化合物可用作掩蔽剂,以通过共价结合至药物活性位点以鉴定药物靶标。

[0051] 下述非限制性列举阐明了本文描述的化合物、组合物、方法和用途的各种实施方式:

[0052] 实施方式1是由式(I)表示的化合物:



[0054] 其中:

[0055] Y是生物活性有机核心基团,其包括一种或多种未被取代或被取代的单元,该单元

选自芳基、杂芳基、非芳香烃基和非芳香杂环基团,每个Z独立的共价结合至该单元;

[0056] n是1、2、3、4或5;

[0057] 每个Z独立的为O、NR或N;

[0058] 当Z是O,m是1, X^1 是共价键,并且Z共价结合至Y的芳基或杂芳香单元;

[0059] 当Z是NR,m是1, X^1 是共价键或 CH_2CH_2 ,并且Z共价结合至Y的非芳香烃基、非芳香杂环基团、芳基或杂芳基单元;

[0060] 当Z是N,则(a)m是2, X^1 是 CH_2CH_2 并且Z共价结合至Y的非芳香烃基、非芳香杂环基团、芳基或杂芳基单元;或者(b)m是1, X^1 是共价键或 CH_2CH_2 ,并且Z是核心基团Y的芳香或非芳香杂环部分的氮;

[0061] 每个 X^2 独立的为O或NR;并且

[0062] 每个R独立的包含H或被取代或未被取代的基团,该基团选自芳基、杂芳基芳基、非芳香烃基和非芳香杂环基团。

[0063] 实施方式2是实施方式1的化合物,其中每个 X^2 是O,每个Z独立的为O、NR或N;且至少一个Z是O。

[0064] 实施方式3是实施方式1的化合物,其中每个 X^2 是O,每个Z独立的为O、NR或N;且至少一个Z是NR。

[0065] 实施方式4是实施方式1的化合物,其中每个 X^2 是O,每个Z独立的为O、NR或N;且至少一个Z是N。

[0066] 实施方式6是实施方式1的化合物,其中每个 X^2 是O,每个 X^1 是共价键,且每个Z是NR。

[0067] 实施方式7是实施方式1的化合物,其中每个 X^2 是O,每个 X^1 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,且每个Z独立的是NR或N。

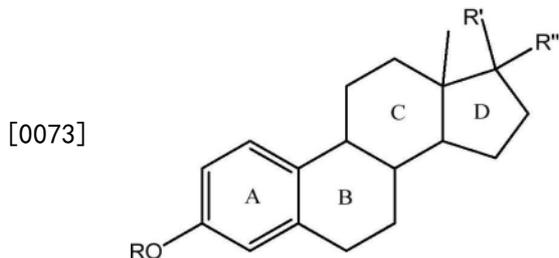
[0068] 实施方式8是实施方式1-7中任意一项的化合物,其中至少一个Z共价结合至Y的杂芳基单元。

[0069] 实施方式9是实施方式1-8中任意一项的化合物,其中至少一个Z共价结合至Y的芳基单元。

[0070] 实施方式10是实施方式1-9中任意一项的化合物,其中至少一个Z共价结合至Y的非芳香碳。

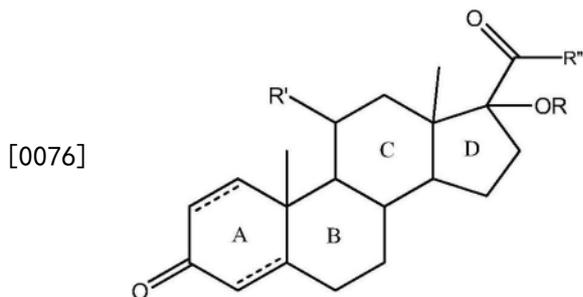
[0071] 实施例11是实施例1-10中任一项的化合物,其中式(I)化合物的芳基、杂芳基芳基、非芳香烃基、或非芳香杂环部分的一个或多个包括一个或多个取代基,该取代基选自烷基单元, $-\text{OR}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}^+(\text{R}^4)_3$, $-\text{SR}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{SR}^5$, $-\text{SC}(=\text{O})\text{SR}^5$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^4$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^4$, $-\text{OC}(=\text{NR}^4)\text{R}^4$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{NR}^4)\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SO}_2\text{OR}^4$, $-\text{SO}_2(\text{NR}^4)_2$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{OR}^5$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{OSO}_2\text{OR}^5$, $-\text{OSO}_2\text{N}(\text{R}^4)_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^4)_2$, $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^5(\text{OR}^4)$, 氟代, 氯代, 溴代, 碘代, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}^1$, $-\text{CN}$, 杂芳基单元(包括杂芳基材料, 该杂芳基材料包括单芳香环或多稠合芳(族)环, 其中至少一个稠合环包括杂原子), 非芳香杂环单元, 稠合五元非芳香碳环, 稠合五元杂环, 稠合6元非芳香碳环, 稠合六元非芳香含氮杂环, 以及其中两种或更多种的组合; 每个 R^4 独立的为H、烃基、杂芳基或非芳香杂环单元; 每个 R^5 独立的为烃基、杂芳基或非芳香杂环单元; 每个 Ar^1 独立的为芳基或杂芳基。

[0072] 实施方式12是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是雌激素类固醇,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。此处所使用的“雌激素类固醇”指的是类固醇中典型四环类固醇结构的A环是芳香族的,例如,如下所示:



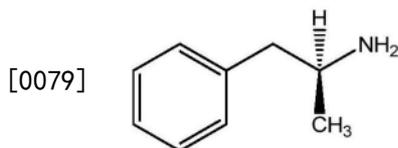
[0074] 其中R通常是H或芳基,R'通常是OH,R''通常是H或乙炔基,并且可在其A、B、C、或D环的任意一个上被取代,或者在R上被一个或多个例如实施方式11所述的取代基取代,且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可存在于A、B、C、或D环的任意一个上,存在于R、R'、R''或另一个取代基上,以取代OR、R'或R''。此类雌激素类固醇的非限制性实例包括,例如,雌二醇、雌酚酮、雌三醇、炔雌醇等。

[0075] 实施方式13是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是皮质类固醇,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。此处所使用的“皮质类固醇”指的是具有如下典型类固醇结构的类固醇:



[0077] 其中R通常是H,R'通常是OH或oxo(=O),R''通常是-CH₂OH,并且可在其A、B、C、或D环的任意一个上被取代,或者在R、R'或R''上被一个或多个例如实施方式11所述的取代基取代,且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可存在于A、B、C、或D环的任意一个上,存在于连接至一个环的另一取代基上,存在于R、R'或R''基团上,或取代R、R'或R''基团(例如Z是O时连接至芳基或杂芳基取代基)。这类皮质类固醇的非限制性实例包括肾上腺皮质酮、皮质醇、强的松、氢化泼尼松、去炎松、甲基氢化泼尼松、泼尼立定、氟可龙、帕拉米松、地塞米松、倍他米松等。

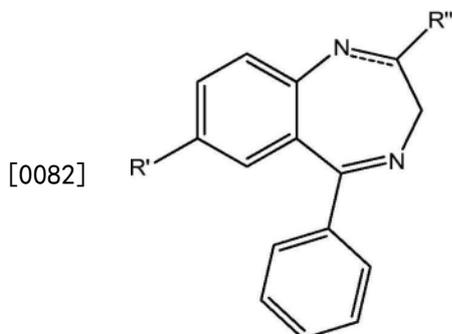
[0078] 实施方式14是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是苯丙胺化合物,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文使用的“苯丙胺化合物”是指包括原型苯丙胺核心结构的化合物:



[0080] 且其可在任意部分被实施方式11中的一个或多个取代基取代,并且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可位于苯丙胺核心的任意部分上或者可共价结合至苯丙胺核心的另一取代基上。这类苯丙胺化合物的非限制性实例包括例如精神振奋药物例如苯丙胺、苯丙胺苄氨、芬

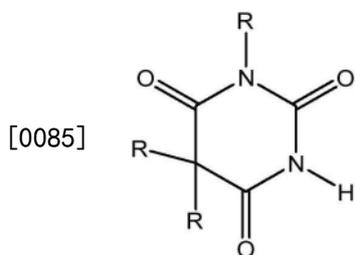
乙茶碱、哌醋甲酯、普罗林坦；以及厌食的，如去甲伪麻黄碱(norpseudoephedrine)、安非拉酮、mefanorex、氟苯丙胺等。

[0081] 实施方式15是实施方式1-11中任一项的化合物，其中该化合物是苯二氮，其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文使用的“苯二氮化合物”是指包括原型苯二氮核心结构的化合物：



[0083] 其中R'通常是卤素或氮基团，R''通常是oxo(=O)或NR基团，并且其可在任意部分被实施方式11中的一个或多个取代基取代，并且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可位于苯二氮核心的任意部分上或者可共价结合至苯二氮核心的另一取代基上，或取代R'或R''。这类苯二氮化合物的非限制性实例包括例如氯二氮、地莫西洋、利眠宁、地西洋、普拉西洋、奥沙西洋、二钾氯氮、氯羟去甲安定、氯硝西洋、溴西洋、氯巴占、羟基安定、福安定、氯甲西洋、硝基安定等。

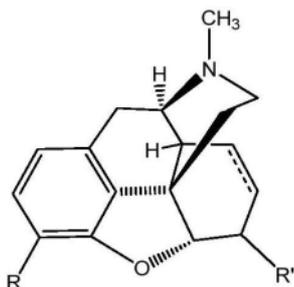
[0084] 实施方式16是实施方式1-11中任一项的化合物，其中该化合物是巴比土酸盐化合物，其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文使用的“巴比土酸盐化合物”是指包括原型巴比土酸盐核心结构的化合物：



[0086] 其中R基团可以为实施方式11中的取代基，并且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可位于苯二氮核心的任意部分上或者可共价结合至苯丙胺核心的另一取代基上，或取代R基团。这类巴比土酸盐化合物的实例包括例如乙烯比妥、阿普比妥、仲丁比妥、戊巴比妥、环己巴比妥、苯巴比妥米那等。

[0087] 实施方式17是实施方式1-11中任一项的化合物，其中该化合物是吗啡衍生物，其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文使用的“吗啡衍生物”是指包括原型吗啡核心结构的化合物：

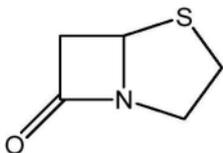
[0088]



[0089] 其中R通常为羟基或烷氧基,R'通常为OH或oxo,且化合物可在核心结构的任意部分上被如实施方式11所述的取代基取代或取代R或R',且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可存在于吗啡核心的任意部分上或可共价连接与吗啡核心上的另一取代基或取代R或R'。这类吗啡衍生物的非限制性实例包括吗啡、可待因、二氢可待因、氢吗啡酮、氢可酮、氧可酮、羟吗啡酮、羟甲左吗喃等。

[0090] 实施方式18是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是青霉烷抗生素,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文所述的青霉烷抗生素是指包括典型青霉烷核心结构的抗生素:

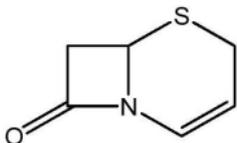
[0091]



[0092] 且其可在任意部分被实施方式11中的一个或多个取代基取代,并且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可位于青霉烷核心的任意部分上或者可共价结合至青霉烷核心的另一取代基上。这类青霉烷抗生素的非限制性实例包括盘尼西林、苄青霉素(青霉素G)、苯氧甲基青霉素(青霉素V)、苯甲异恶唑青霉素、双氯青霉素、氟氯西林、氨苄青霉素、羟氨苄青霉素、依比青霉素、苯咪唑青霉素、磺唑氨苄青霉素、氧哌嗪青霉素、萘啶青霉素、羧苄青霉素、羟基噻吩青霉素、替莫西林等。

[0093] 实施方式19是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是头孢烯抗生素,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文所述的“头孢烯抗生素”是指包括典型头孢烯核心结构的抗生素:

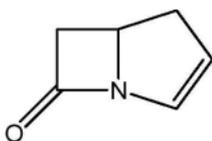
[0094]



[0095] 且其可在任意部分被实施方式11中的一个或多个取代基取代,并且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可位于头孢烯核心的任意部分上或者可共价结合至头孢烯核心的另一取代基上。这类头孢烯抗生素的非限制性实例包括头孢菌素、头孢噻吩、头孢唑啉、头孢西酮、头孢羟唑、头孢呋辛、头孢替安、头孢噻肟、头孢唑肟、头孢曲松钠、头孢他啶、头孢哌酮、头孢克肟、头孢美唑、头孢尼西、头孢匹林、头孢雷特、头孢氨苄、头孢克洛、头孢拉定、头孢羟氨苄等。

[0096] 实施方式20是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是碳青霉烯抗生素,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文所述的“碳青霉烯抗生素”是指包括典型碳青霉烯核心结构的抗生素:

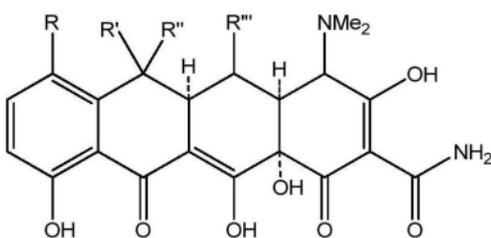
[0097]



[0098] 且其可在任意部分被实施方式11中的一个或多个取代基取代,并且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可位于碳青霉烯核心的任意部分上或者可共价结合至碳青霉烯核心的另一取代基上。该类碳青霉烯抗生素的非限制性实例包括例如噻烯霉素、亚胺培南、美罗培南、厄他培南、多利培南、比阿培南、阿祖培南、泰比培南、来拿培南和头毛培南。

[0099] 实施方式21是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是四环素抗生素,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文所述的“四环素抗生素”是指包括典型四环素核心结构的抗生素:

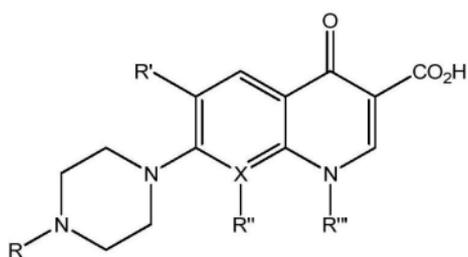
[0100]



[0101] 其中R通常是氢、卤素(例如Cl)、二烷基氨基(例如二甲基氨基),R'和R''通常是氢、羟基或甲基,R'''通常氢或羟基,并且其可在任意部分被实施方式11中的一个或多个取代基取代,并且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可位于四环素核心的任意部分上或者可共价结合至四环素核心的另一取代基上,或取代R、R'、R''或R'''。这类四环素抗生素化合物的非限制性实例包括例如四环素、氧四环素、地美环素、多西环素、二甲胺四环素和氢吡四环素。

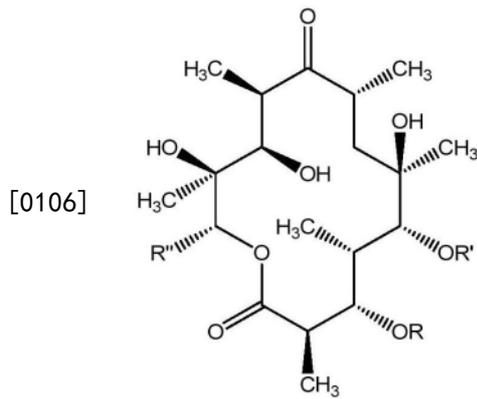
[0102] 实施方式22是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是喹诺酮抗生素,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文所述的“喹诺酮抗生素”是指包括典型喹诺酮核心结构的抗生素:

[0103]



[0104] 其中X通常是C或N,R通常是氢或甲基,R'通常是氢或F,且当X是C时R''通常是氢当X是N时R''不存在,R'''通常是烷基(例如乙基)或环烷基(例如环丙基),并且其可在任意部分被实施方式11中的一个或多个取代基取代,并且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可位于喹诺酮核心的任意部分上或者可共价结合至喹诺酮核心的另一取代基上,或取代R、R'、R''或R'''。这类喹诺酮抗生素化合物的非限制性实例包括诺氟沙星、环丙沙星、和依诺沙星。

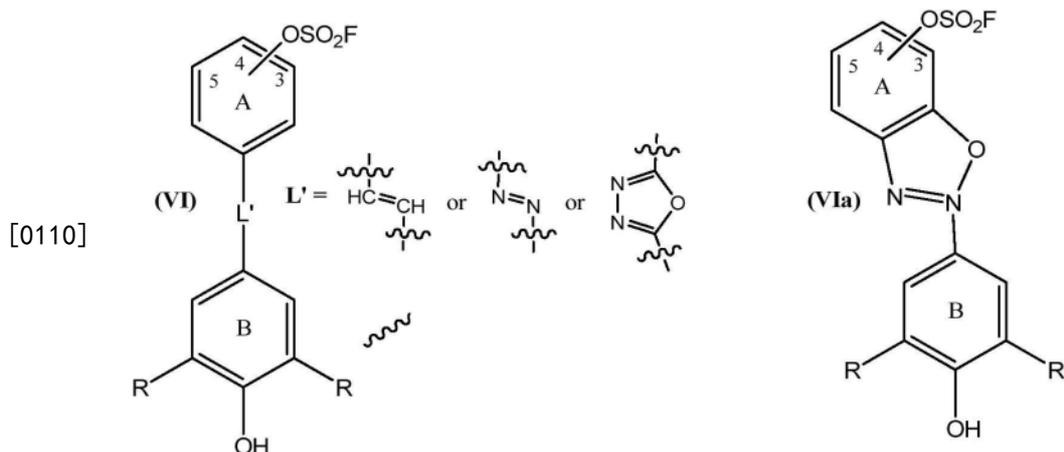
[0105] 实施方式23是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是大环内脂类抗生素,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文所述的“大环内脂类抗生素”是指包括典型大环内脂核心结构的抗生素:在一些实施方式中,大环内脂类抗生素具有原型红霉素型核心结构:



[0107] 其中,R通常是配糖(糖)基团,R'是氨基糖苷类(氨基糖)基团,且R''通常是乙基。且大环内脂类抗生素可在任意部分被实施方式11中的一个或多个取代基取代,并且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可位于大环内脂核心的任意部分上或者可共价结合至大环内脂核心的另一取代基上。此类大环内脂类抗生素化合物的非限制性实例包括例如阿奇霉素、克拉霉素、红霉素、非达霉素、泰利霉素、碳霉素、交沙霉素、北里霉素、竹桃霉素、索利霉素、螺旋霉素、醋竹桃霉素等。

[0108] 实施方式24是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是氨基糖苷类抗生素,其包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。本文所述的氨基糖苷类抗生素是指低聚糖(通常为三糖或四糖)抗生素,其在低聚糖链上包含至少一个氨基糖组分(例如链霉素或2-脱氧链霉素)。且氨基糖苷类抗生素可在任意部分被实施方式11中的一个或多个取代基取代,并且-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团可位于氨基糖苷核心的任意部分上或者可共价结合至氨基糖苷核心的另一取代基上。这类氨基糖苷类抗生素的非限制性实例包括例如链霉素、新霉素B、庆大霉素、卡那霉素等。

[0109] 实施方式25是实施方式1-11任一项的化合物,其中化合物是甲状腺素运载蛋白(TTR)结合化合物,由式(VI)或式(VIa)表示:



[0111] 其中每个R是烷基(例如甲基、乙基、丙基)或卤素(例如Cl、Br),L'如上所示(即每个通式中的反式乙烯基、重氮基或10,3N,4N-恶二唑基-2,5-二基,以及-OSO₂F基团可结合至化合物“A”环的3、4或5位置)。式(VI)和(VIa)的一些化合物不可逆的结合至TTR结合位点,稳定TTR蛋白三级结构。

[0112] 实施方式26是实施方式1-11中任一项的化合物,其中该化合物是生物活性材料的

类似物,该生物活性材料选自抗菌剂、酶抑制剂、具有治疗非细菌性疾病活性的医疗剂、靶向病原体的医疗剂、抗生素、抗原生动物药剂、以及靶向宿主活性位点的治疗剂;该类似物包括至少一个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团。

[0113] 实施方式27是实施方式26的化合物,其中抗生素选自万古霉素、利福霉素、利福平、替考拉宁、磺胺醋酰、阿莫西林、新生霉素、四环素化合物、四环素、氧四环素、甲烯土霉素、二甲胺四环素、金霉素、多西环素、氢吡四环素、地美环素、磺胺、磺胺甲恶唑、诺氟沙星、加替沙星、吉米沙星、甲氧苄氨嘧啶、乙嘧啶、头孢羟氨苄、抗结核化合物、异烟肼、利福平、链霉素、环丙沙星、莫西沙星、氨基水杨酸。

[0114] 实施方式28是实施方式26的化合物,其中抗原生动物药剂是抗疟疾药剂,选自奎宁、奎纳克宁、阿托伐醌、甲氟喹、周效磺胺、羟氯喹双碘喹啉、和巴龙霉素。

[0115] 实施方式29是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含非甾族的抗炎剂(NSAID),选自萘普生、布洛芬、阿司匹林、甲苯酰吡啶乙酸、氟联苯丙酸、苏灵大、吡罗昔康、萘丁美酮、氟芬那酸、托芬那酸、和双氯芬酸。

[0116] 实施方式30是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含抗肿瘤药,该抗肿瘤药选自争光霉素、阿糖胞苷、达卡巴嗪、蒽环霉素、道诺霉素、阿霉素、表阿霉素、依托泊苷、氟他米特、吉西他滨、伊达比星、亮丙瑞林、巯嘌呤、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、培美曲赛、喷司他丁、甲基苄肼、苏拉明、替尼泊苷、硫鸟嘌呤、塞替派、和尿嘧啶氮芥(uramastine)。

[0117] 实施方式31是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含麻醉剂选自丁丙诺啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、二氢吗啡酮、和甲基二氢吗啡酮。

[0118] 实施方式32是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含镇痛剂选自普瑞巴林、四氢大麻酚、芬太尼、氟吡汀、羟考酮、对乙酰氨基酚和水杨酰胺。

[0119] 实施方式33是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含抗抑郁剂,选自氟西汀、舍曲林、度洛西汀、阿莫沙平、马普替林、米安色林、诺米芬新、曲唑酮、维洛沙嗪、阿立哌唑、安非他酮、去甲文拉法辛、度洛西汀、帕罗西汀。

[0120] 实施方式34是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含COX 2抑制剂,选自塞来昔布、罗非考昔、罗美昔布、依托考昔、非罗考昔、和尼美舒利。

[0121] 实施方式35是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含COX-LOX抑制剂,选自利克飞龙和氯压定。

[0122] 实施方式36是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含阿片受体拮抗剂,选自环丙甲羟二羟吗啡酮、烯丙羟吗啡酮、和纳曲酮。

[0123] 实施方式37是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含阿兹海默病药物如表没食子儿茶素没食子酸酯(EGCG)、美金刚、加兰他敏。

[0124] 实施方式38是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含他汀类药物,选自阿托伐他汀和罗素伐他汀。

[0125] 实施方式39是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含勃起功能障碍药物,选自西地那非、他达拉非、伐地那非、和阿扑吗啡。

[0126] 实施方式40是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含抗哮喘药物,选自沙丁胺醇、沙美特罗、特布他林、福莫特罗和奥西那林。

[0127] 实施方式41是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含胆碱酯酶抑制剂选自滕喜龙和他克林。

[0128] 实施方式42是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含拟交感神经药物,选自苯肾上腺素、苯丙胺、甲氧胺、普瑞特罗、特布他林和羟苄羟麻黄碱。

[0129] 实施方式43是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含抗癫痫药剂,选自拉莫三嗪和氨己烯酸。

[0130] 实施方式44是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含神经肌肉阻断剂,选自筒箭毒碱和顺-阿屈库铵。

[0131] 实施方式45是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含肠道类固醇吸收抑制剂,选自依泽替米贝和(3R,4S)-1,4-双(4-甲氧基苯基)-3-(3-苯丙基)-2-氮杂环丁酮。

[0132] 实施方式46是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含内分泌药物,选自甲状腺素和生长激素抑制素。

[0133] 实施方式47是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含雌激素剂、拮抗剂和激动剂,选自雷洛昔芬、强力求偶素、炔雌醇和己烯雌酚。

[0134] 实施方式48是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含抗病毒药剂,选自阿昔洛韦、伐昔洛韦、喷昔洛韦、西多福韦、扎西他滨、阿德福韦和恩替卡韦。

[0135] 实施方式49是实施方式26的化合物,其中靶向宿主活性位点的治疗剂包含色拉托宁受体激动剂,选自多拉司琼和色拉托宁。

[0136] 实施方式50是实施方式1-11任一项的化合物,其中化合物是酪氨酸类似物、2,6-二甲基酪氨酸类似物或包括一个或多个选自酪氨酸和2,6-二甲基酪氨酸的残基的肽的类似物,其中酪氨酸或2,6-二甲基酪氨酸的酚羟基被-OSO₂F取代。

[0137] 实施方式51是实施方式50的化合物,其中该化合物是O-氟代磺酰酪氨酸或O-氟代磺酰-2,6-二甲基酪氨酸。

[0138] 实施方式52是实施方式50的化合物,其中肽选自亮丙瑞林和格拉默,并修饰为包括-OSO₂F基团,该基团取代酪氨酸残基的酚羟基。

[0139] 实施方式53是实施方式1-11任一项的化合物,其中该化合物包含具有亲核侧链的氨基酸类似物或者一肽的类似物,该肽包含具有亲核侧链的一个或多个氨基酸残基,该类似物包括SO₂F或-CH₂CH₂SO₂F基团,以取代亲核侧链的羟基上的氢或氨基取代基。

[0140] 实施方式54是实施方式53的化合物,其中氨基酸选择赖氨酸、丝氨酸、酪氨酸、组氨酸和精氨酸。

[0141] 实施方式55是实施方式53的化合物,其中该化合物是肽,该肽包含选自下述组的氨基酸残基:赖氨酸、丝氨酸、酪氨酸、组氨酸和精氨酸,该肽包括SO₂F或-CH₂CH₂SO₂F基团,以取代亲核侧链的羟基或氨基取代基上的氢。

[0142] 实施方式56是实施方式1-55中任一项的化合物,其中该式(I)化合物针对与生物活性核心基团Y靶点实质相同的靶点具有生物活性。

[0143] 实施方式57是实施方式1-56中任一项的化合物,其中一个或多个-Z-X¹-(S)(O)(X²)F基团的F富含¹⁸F。

[0144] 实施方式58是包含实施方式1-57中任一项的化合物、和药学上可接受的载体、媒

介或稀释剂的药物组合物。

[0145] 实施方式59是制备实施方式1的化合物的方法,其中至少一个Z是O;该方法包含在碱存在时,将具有芳香和/或杂芳香OH取代基的前体和 SO_2F_2 反应以用 SO_2F 取代芳香和/或杂芳香OH上的H。

[0146] 实施方式60是制备实施方式1的化合物的方法,其中至少一个Z是NR;该方法包含在碱存在时,将具有NHR取代基的前体和 SO_2F_2 反应以用 SO_2F 取代NHR上的H。

[0147] 实施方式61是制备实施方式1的化合物的方法,其中至少一个Z是N或NR;该方法包含通过迈克尔加成,将具有 NH_2 或NHR取代基的前体和 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{F}$ 反应以用 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{F}$ 取代 NH_2 或NHR上的H。

[0148] 实施方式62是实施方式1-57中任一项的化合物,用于治疗疾病或症状。

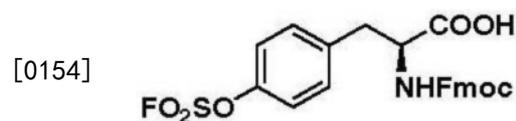
[0149] 实施方式63是实施方式1-57中任一项的化合物的用途,用于治疗疾病或症状。

[0150] 实施方式64是实施方式1-57中任一项的化合物的用途,用于制备治疗疾病或症状的药剂。

[0151] 实施方式65是包含实施方式1-57任一项的多个化合物的库的用途,用于对生物活性受体蛋白的筛选。

[0152] 实施方式66是制备实施方式57的化合物的方法,包括用富含 ^{18}F 的二氟化物离子处理实施方式1-56任一项的化合物,以用 ^{18}F 取代至少一部分 ^{19}F 。

[0153] 实施方式67是下式的氨基保护的O-氟代磺酰-L-酪氨酸:



[0155] 其中“Fmoc”代表9-芴甲氧羰基保护基。

[0156] 实施方式68是实施方式67化合物的用途,用于制备肽或包含O-氟代磺酰-L-酪氨酸残基的蛋白。

[0157] 实施方式69是肽或包含O-氟代磺酰-L-酪氨酸残基的蛋白。

[0158] 实施方式70是实施方式69的多肽,其中该多肽选自催产素类似物、牛的抗菌肽(indolicin)类似物、胸腺五肽类似物和精氨酸加压素类似物,其中酪氨酸残基被O-氟代磺酰-L-酪氨酸残基取代。

[0159] 实施方式71是实施方式57化合物的用途,作为用于正电子发射X线体层照相术的显像剂。

[0160] 实施方式72是实施方式1-57任一项化合物或实施方式69的肽或蛋白的用途,用于将化合物共价结合至受体分子的活性位点。

[0161] 实施方式73是制备硫酸化多肽的方法,包含将实施方式69的肽接触碳酸铯和氨甲醇溶液,以选择性水解氟代磺酰-L-酪氨酸残基的氟基团并在该处形成硫酸化酪氨酸残基。

附图说明

[0162] 图1显示了阐明磺酰氟化物vs.其他磺酰卤化物性能的反应。(A) ArSO_2F 氧化和还原的阻力;(B)磺酰氟化物热解的更大稳定性;(C,D)在傅-克反应条件下,与酯烯醇化物的反应中的氯化作用vs.所需的磺酰化;(E,F)在非活性条件下与磺酰氟化物相比,酰氯和溴

化苯更高的反应活性；(G) 在激活磺酰氟化物活性中水的力量。

[0163] 图2说明了在SuFEx化学中氟化物稳定性和二氟化物攻击的至关重要的作用。

[0164] 图3说明了合成芳基(顶部)和烷基(底部)磺酰氯化物和氟化物的常见方法。这些衍生物的C-S键可通过有机亲电体上的S(IV)亲核攻击或者亲电S(VI)中心上的有机亲核体攻击形成。

[0165] 图4说明了二氟化物离子在水-有机界面的特殊反应性。表面上的[FHF]⁻分子失去了与水的关键的H键反应,该氢键反应使大部分该类分子稳定。因此,二氟化物在表面或界面是远远亲核的。显示了与ArSO₂Cl反应导致的取代。M=二氟化物的反离子,通常为K⁺。图中还显示了[H₂F₃]⁻离子,其以较大数量与二氟化物一起存在。

[0166] 图5提供了用二氟化钾制备的磺酰氟化物的实例。

[0167] 图6展示了由磺酸制备的烷基(顶部)和芳基(底部)磺酰氟化物。(a) NaN₃、丙酮、H₂O、回流、8小时；(b) (COCl)₂、CH₂Cl₂、DMF (cat.)、室温(RT)、18小时；(c) KFHF(饱和)、CH₃CN、室温、6小时。(d) Na₂SO₃(1当量)、H₂O、95°C、16h。

[0168] 图7显示了由相应氯化物制备的磺亚胺酰基(sulfonimidoyl)和氨磺酰氟化物。在反应C中需进行酸性检查,以水解在此条件下形成的乙炔银。

[0169] 图8阐明了在N、O、和C亲核体修饰下ESF的合成(顶部)和使用(底部)。反应条件：(A) ESF, 95:5EtOH:H₂O, 5分钟至几个小时；(B) ESF, 溶剂(通常为CH₂Cl₂或THF), 5分钟至几小时；(C) ESF, PR₃(10mol%), CH₂Cl₂, 24小时；(D) ESF, AcOH, 回流, 2小时；(E) ESF, Bu₄NF(10mol%), THF；(F) ESF, 奎宁(10mol%), CH₂Cl₂。

[0170] 图9阐明了允许将磺酰氟化物置于其他功能结构上的小连接器分子。

[0171] 图10氟代硫酸盐的双重模式反应。

[0172] 图11显示了在下述碱存在时,通过方便程序,用气态SO₂F₂制备芳基氟代磺酸盐。(A) CH₂Cl₂中的Et₃N, (B) 两相混合物(CH₂Cl₂/水)中的Et₃N或iPr₂NEt, (C) THF中的NaH, (D) MeCN中的DBU。

[0173] 图12阐明了DBU调节的芳基硅醚向氟代磺酸盐和二芳基磺酸盐的转化。在反应B中虚线是为了显示连接而非机制。

[0174] 图13阐明了在Pd催化偶联反应中的芳基氟代磺酸盐。

[0175] 图14展示了烯醇氟代磺酸盐的制备。

[0176] 图15展示了在B-D面板中的N-单取代氨磺酰氟化物的制备,;面板A提供了与伯胺与SO₂F₂直接反应的比较,该直接反应未导致N-单取代氨磺酰氟化物的形成。

[0177] 图16用挑选的一些实例展示了N-双取代氨磺酰氟化物的形成。产量是提取后分离的分析纯材料的产量。(a) DMAP(30mol%), MgO(5当量), 4/1CH₂Cl₂/H₂O, 室温, 18小时。

[0178] 图17提供了通过仲胺进行的氨磺酰氟化物取代的实例(顶部);在氨磺酰氟化物单元存在下进行转换的实例(底部)。

[0179] 图18用图表展示了根据pH和氮取代基的磺亚胺酰基氟化物的损失。

[0180] 图19提供用二氟化钾从相应的氯化物制备磺酰氟化物的实例。

[0181] 图20展示了抗菌化合物和其氟磺酸化衍生物的结构,评估了其在大肠杆菌和枯草杆菌的活性。

[0182] 图21以图形方式展示了氟代硫酸盐和磺酰氟化物与亲核氨基酸侧链在受体活性

位点的反应。

[0183] 图22简要说明了一种筛选实验的实施方式。

[0184] 图23简要展示了氟代硫酸盐与多个亲核氨基酸侧链在受体活性位点的反应。

[0185] 图24简要展示了氟代硫酸盐与多个硫醇氨基酸侧链在受体活性位点的反应。

[0186] 图25展示了使用芳基-SF和芳基-OSF探针对标记蛋白靶标进行SILAC鉴定的工作流程。FABP5和CRABP2较高的重/轻比例表明其通过SF和OSF探针共价标记。

[0187] 图26显示了用SF-3和OSF-4对重组FABP5和CRABP2进行培养,并通过串联质谱鉴定修饰位点。修饰Arg-Tyr-Arg模块的酪氨酸残基。酪氨酸和精氨酸残基突变阻止或大大削弱了修饰事件。

[0188] 图27阐明了使用SF和OSF探针的竞争实验显示化学选择标签。共价抑制剂SF-3-C1 (A) 和OSF-4-E (B) 可以优于SF-3探针 (A) 或OSF-4 (B) 分别对活HeLa细胞中的FABP5/CRABP2进行标记。非共价抑制剂全反式视黄酸 (RA)、 α P2抑制剂BMS 309403 (BMS) 或SOAT2抑制剂Avamisibe可优于芳基-SF和芳基-OSF探针 (C) 对活HeLa细胞中的FABP5/CRABP2的选择性标记。

[0189] 图28展示了可以与ESF反应的生物活性分子的其他实例。

[0190] 图29展示了可以与ESF反应的生物活性分子的其他实例。

[0191] 图30展示了可以与ESF反应的生物活性分子的其他实例。

[0192] 图31展示了可以与ESF反应的生物活性分子的其他实例。

[0193] 图32展示了可以与ESF反应的生物活性分子的其他实例。

[0194] 图33展示了可以与ESF反应的生物活性分子的其他实例。

[0195] 图34展示了可以与ESF反应的生物活性分子的其他实例。

[0196] 图35展示了可以与ESF反应的生物活性分子的其他实例。

[0197] 图36展示了可以与 SO_2F_2 反应的生物活性分子的其他实例。

[0198] 图37展示了可以与 SO_2F_2 反应的生物活性分子的其他实例。

具体实施方式

[0199] 本文使用的术语“烷基”表示饱和烃单元。优选的,烷基主链包含1-20个碳原子(例如1-12个碳原子)并且例如多达30个总碳原子。这些单元可以是直链的或支链的,并且可以包含甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、己基、辛基,以及类似基团。

[0200] 本文使用的术语“烯基”表示包含双键的单价烃基。优选的,烯基主链包含2-20个碳原子(例如2-12个碳原子)并且例如多达30个总碳原子。烯基可以是直链或支链的或环状的,并可包含乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、异丁烯基、己烯基、辛烯基、油烯基等。

[0201] 本文使用的术语“炔基”表示包含三键的单价烃基。优选的,炔基主链包含2-20个碳原子(例如2-12个碳原子)并且例如多达30个总碳原子。炔基可以是直链或支链的,并可包含乙炔基、丙炔基、丁炔基、异丁炔基、己炔基、辛炔基等。

[0202] 本文使用的术语“芳香的”表示包含共轭平面环系统的化学化合物或基团,该系统具有离域 π 电子云而非离散的交替单键和双键。术语“芳香的”包括如下定义的“芳基”和“杂芳基”。

[0203] 本文使用的术语“芳基”或“Ar”单独或作为其他基团的一部分,表示可选被取代的

同素环芳香基团,优选在环位置包含6-12个碳原子的单环或双环基团,例如苯基、联苯基、萘基、蒽基、被取代的苯基、被取代的联苯基或被取代的萘基。

[0204] 本文使用的术语“杂芳基”单独或作为其他基团一部分表示可选地被取代的芳香基团,其在至少一个环具有至少一个杂原子,并优选在每个环具有5或6个原子。杂芳基优选在环中具有1或2个氧原子和/或1-4个氮原子,并通过碳原子结合至分子的剩余部分。示例性杂芳基包括呋喃基、苯并呋喃基、恶唑基、异恶唑基、恶二唑基、苯并恶唑基、苯并恶二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡啶基、异吡啶基、吡啶基、吡嗪基、咪唑基、吡啶基、苯并咪唑基、吡啶基、苯并三唑基、四并唑哒嗪基、呋唑基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、咪唑并吡啶基等。示例性取代基包括下述基团的一个或多个:烃基、被取代烃基、羟基、受保护羟基、酰基、酰氧基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、卤基、酰胺基、氨基、氰基、缩酮、缩醛、酯和醚。

[0205] 本文使用的术语“烃”和“烃基”描述的是仅包含碳元素和氢元素的有机化合物或基团。这些单元包括烷基、烯基、炔基、芳基、碳环单元,以及其中两种或更多种的组合。这些单元也包括烷基、烯基、炔基,以及用其他脂肪族或环烃基团例如烷芳基、烯芳基和炔芳基取代的芳基单元。除非另有说明,这些单元最好包括1到30个总碳原子。

[0206] 本文所使用的术语“有机”和语法上的各种变化,涉及基团和单元,是指一材料,该材料包含碳原子,通常结合至少一些氢原子,以及可选的包括一个或多个其他元素,如氧、硫、氮、磷、卤素、或来自周期表II-A(例如B),IV-A(例如Si),V-A(例如As),VI-A(例如Se)的其他非金属或准金属元素。术语“有机”也指传统的称为有机金属材料(例如,包含一个或多个共价结合至碳原子的主族或过渡金属原子)、以及在复合体中包含金属元素或具有有机单元的盐的材料。有机单元或基团的非限制性实例包括烃类、杂环化合物(包括包含至少一个饱和、非饱和和/或芳香环的材料,该环具有至少一个碳原子和一个或多个其他元素的)、碳水化合物(包括糖类和多糖)、氨基酸、多肽(包括蛋白和包含通过肽键结合的至少两个氨基酸的材料)、肽类似物(包括包含通过非肽键(例如酯键)连接的两个或多个氨基酸的材料),以及上述两种或更多种的组合。

[0207] 本文描述的“被取代”单元(例如被取代的烃基、杂芳基、芳基和杂环单元)是被包含至少一个非碳原子的基团取代的基团,包括碳链原子被杂原子如氮、氧、硅、磷、硼、硫或卤原子取代的单元。在一些实施方式中,这些取代基包括例如一个或多个卤素(F、Cl、Br、I)、杂环基、烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、羟基、受保护羟基、酰基、酰氧基、硝基、氨基、酰胺基、硝基、氰基、缩酮、缩醛、酯和醚。在一些实施方式中,这类取代基可以是例如 $-OR^4$, $-N(R^4)_2$, $-N^+(R^4)_3$, $-SR^4$, $-OC(=O)R^4$, $-N(R^4)C(=O)R^4$, $-SC(=O)R^4$, $-OC(=O)OR^5$, $-N(R^4)C(=O)OR^5$, $-SC(=O)OR^5$, $-OC(=O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=O)N(R^4)_2$, $-SC(=O)N(R^4)_2$, $-OC(=O)SR^5$, $-N(R^4)C(=O)SR^5$, $-SC(=O)SR^5$, $-C(=O)R^4$, $-C(=O)OR^4$, $-C(=O)N(R^4)_2$, $-C(=O)SR^4$, $-OC(=NR^4)R^4$, $-N(R^4)C(=NR^4)R^4$, $-SO_2R^4$, $-SO_2OR^4$, $-SO_2(NR^4)_2$, $-N(R^4)SO_2OR^5$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-OSO_2OR^5$, $-OSO_2N(R^4)_2$, $-P(=O)(OR^4)_2$, $-OP(=O)(OR^4)_2$, $-OP(=O)R^5(OR^4)$, 氟代, 氯代, 溴代, 碘代, $-NO_2$, $-N_3$, $-N=N-Ar^1$, $-CN$, 杂芳基单元或非芳香杂环单元;其中每个 R^4 独立的为H、烃基、杂芳基或非芳香杂环单元;每个 R^5 独立的为烃基、杂芳基或非芳香杂环单元;每个 Ar^1 独立的为芳基或杂芳基,其可如上所述被取代,也可不被取代。

[0208] 使用术语“一”、“一个”和“该”以及描述本发明的相似指示词(尤其在上述权利要

求的情形下)被解释成包括单数和复数,除非该处另有说明或与上下文明显矛盾。术语“包含”、“具有”、“包括”和“含有”解释为开放式术语(即解释为包括但不限于)除非另有说明。除非本文另有标明,本文的所有范围值详述仅仅用作单独提及落入该范围内的每个单独值的速记方法,并且每个单独值结合到说明书中,如本文中单独叙述的那样。所有测量的数值(如重量、浓度、物理尺寸、去除率、流动率等)都不应被解释为完全精确的数字,并应被视为包括本领域常用测量技术的已知范围内的值,无论是否清楚地陈述了术语“大约”。本文描述的所有方法可以任何合适顺序执行,除非另有说明或显然与上下文矛盾。使用的任何和所有实例,或者本文提供的示例性语言(例如“例如”)仅用于更好的阐述本发明的某些方面,并不用于限制本发明的范围,除非另有声明。说明书中的任何语言都不解释为表明任何未声明的为实践本发明必须的元素。

[0209] “药学上可接受的或药理学上可接受的”包括当适当的给药到动物或人体时,不产生不利的、过敏的或其他不良反应的分子实体和组合物。对于人体给药,药物制备需要符合FDA生物制剂标准办公室要求的无菌、产热原性、和通常的安全和纯度标准。

[0210] 本文使用的术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”指任何和所有溶剂,分散介质、涂层、等渗剂和吸收延迟剂等,其适合给药。为药学上的活性物质使用这种媒介和试剂在本领域是已知的。组合物还可包含其他活性化合物,提供补充的、额外的或增强的治疗功能。

[0211] 本文使用的术语“药物组合物”指包含至少一种本文公开的化合物和一种或多种药学上可接受的载体、媒介或稀释剂的按配方制备的组合物。

[0212] “个体”、“病人”或“主体”可交换使用,包括任何动物,包括哺乳动物,优选小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔子、狗、猫、猪、牛、羊、马或灵长类,以及最优选的人类。公开的化合物可给予给哺乳动物,如人类,但也可给予给其他哺乳动物如需要兽医治疗的动物,如家畜(如狗、猫等),农场动物(如牛、羊、猪、马等)和实验室动物(例如大鼠、小鼠、豚鼠等)。“调节”包括拮抗(如抑制)、激动、部分拮抗和/或部分激动。

[0213] 在本说明中,术语“治疗有效量”是指主体化合物的量会引起研究者、兽医、医师或其他临床医生寻找的组织、系统或动物(如哺乳动物或人类)的生物或医疗反应。本发明化合物以治疗有效量给药以治疗疾病。或者,化合物的治疗有效量是指需要达到所需的治疗和/或预防效果的量。

[0214] 本文使用的术语“药学接受的盐”是指可存在于化合物中用于组合物中的酸性或碱性基团盐。本组合物中包括的碱性化合物能够与各种无机和有机酸形成各种盐。可用于制备该类碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸可形成非毒性酸加成盐,即包含药学上可接受阴离子的盐,包括但不限于苹果酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐(gentisinate)、延胡索酸盐、葡糖酸盐、葡糖二酸盐(glucaronate)、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对-甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐(即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。本组合物中包括的酸性化合物能够与各种药学上可接受的阳离子形成碱性盐。这类盐的实例包括碱金属或碱土金属盐,尤其是钙、镁、钠、锂、锌、钾和铁盐。包含在本组合物中的化合物包括一碱性或酸性单元,也可与各种氨基酸形成药

学上可接受的盐。本公开内容的化合物可同时包含酸性和碱性基团,例如一个氨基和一个羧酸基团。在此情形下,化合物可作为酸加成盐、两性离子或碱盐。

[0215] 本文公开的化合物包含一个或多个手性中心,因而作为立体异构体存在。本文使用的术语“立体异构体”由所有对映体或非对映体组成。化合物可用符号“(+)”、“(-)”、“R”或“S”指定,取决于立体碳原子周围的取代基的构型,但本领域技术人员可识别一结构可能隐含手性中心。本发明包含这些化合物和其混合物的各种立体异构体。在术语中,对映体或非对映体的混合物可用“(±)”表示,但是本领域技术人员将识别一结构可能隐含手性中心。

[0216] 本文公开的化合物可包含一个或多个双键,因而作为因C=C双键周围的取代基排列导致的立体异构体存在。符号_n表示本文描述的单键、双键或三键。C=C双键周围的取代基被指定为“Z”或“E”构型,其中“Z”和“E”根据IUPAC标准使用。除非另有指定,描述双键的结构包括“E”和“Z”异构体。C=C双键周围的取代基指“顺式”或“反式”,其中“顺式”是指取代基在双键同侧,“反式”是指取代基在双键的反侧。

[0217] 本文公开的化合物可包含碳环或杂环,因而作为因环周围的取代基排列导致的立体异构体存在。碳环或杂环周围的取代基指“顺式”或“反式”,其中“顺式”是指取代基在环平面的同侧,“反式”是指取代基在环平面的反侧。化合物的混合物中取代基同时置于环平面的相同和相反侧被称为“顺式/反式”。

[0218] 预期化合物的个体对映异构体和非对映体可通过包含非对称或立体中心的在起始材料合成,或者通过制备外消旋混合物,并通过本领域技术人员已知的拆分方法获得。这些拆分方法举例如下:(1)将对映异构体混合物连接到手性助剂上,通过再结晶或色谱技术分离获得的非对映体混合物,并从手性助剂释放光学纯的产物,(2)采用光学活性拆分剂形成盐,(3)在手性液体色谱柱上直接分离光学对映异构体或(4)使用立体选择的化学或酶试剂进行酶拆分。外消旋混合物也可以通过已知方法拆分成其组件对映异构体,如手性-相液相色谱或手性溶剂中结晶化合物。立体选择性合成是本领域已知的,是一化学或酶反应,其中在形成新立体中心或在先前存在的立体中心转换时,单一的反应物形成不同的立体异构体混合物。立体选择性合成包括对映和非对映选择性转换,并可涉及手性助剂的使用。例如,请参阅Carreira和Kvaerno,Classics in Stereoselective Synthesis,Wiley-VCH:Weinheim,2009。

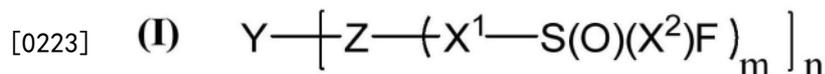
[0219] 本文公开的化合物可与药学上接受的溶剂如水、乙醇等以溶剂化化和非溶剂化形式存在。本发明企图包括溶剂化和非溶剂化形式。在一种实施方式中,化合物是无定形的。在一种实施方式中,化合物是单一的多晶形物。在另一种实施方式中,化合物是多晶形物的混合物。在另一种实施方式中,化合物是结晶形状。

[0220] 本发明也包含同位素标记的本文公开的化合物,其与本文阐述的相同,除了一个或多个原子被与自然界原子质量或质量数不同的原子取代。可结合到本发明化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,如分别为²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl。例如,本发明的化合物的一个或多个H原子可被氘原子取代。

[0221] 某些公开的同位素标记的化合物(例如那些³H和¹⁴C)在化合物和/或底物组织分布分析中是有用的。氚标记的(即³H)和碳-14(即¹⁴C)同位素是特别优选的,因为其易于制备和检测。进一步的,用更重的同位素如氘(即²H)取代可由于更大的代谢稳定性(例如提高的体

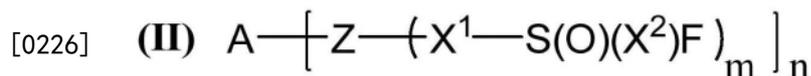
内半衰期和降低剂量要求)赋予某些治疗优势,因而在某些情形下是更优选的。同位素标记的本发明化合物通常可通过下述程序制备,其类似于本文实例中公开的,通过同位素标记试剂取代非同位素标记试剂。

[0222] 在此描述化合物或药物组合物(例如治疗剂或医疗剂,以及包含该化合物或治疗剂或医疗剂的组合物),其包含由式(I)表示的化合物:

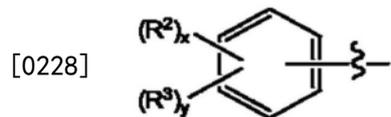


[0224] 其中:Y是生物活性有机核心基团,其包括一种或多种未被取代或被取代的单元,该单元选自芳基、杂芳基、非芳香烃基和非芳香杂环基团,每个Z独立的共价结合至该单元;n是1、2、3、4或5;每个Z独立的为O、NR或N;当Z是O,m是1,X¹是共价键,并且Z共价结合至Y的芳基或杂芳香单元;当Z是NR,m是1,X¹是共价键或CH₂CH₂,并且Z共价结合至Y的非芳香烃基、非芳香杂环基团、芳基或杂芳基单元;当Z是N,(a)m是2,X¹是CH₂CH₂,并且Z共价结合至Y的非芳香烃基、非芳香杂环基团、芳基或杂芳基单元;或者(b)m是1,X¹是共价键或CH₂CH₂,并且Z是核心基团Y的芳香或非芳香杂环部分的氮;每个X²独立的为O或NR;并且每个R独立的包含H或被取代或未被取代的基团,该基团选自芳基、杂芳基芳基、非芳香烃基和非芳香杂环基团的。

[0225] 在一些实施方式中,描述了由式(II)表示的治疗性化合物或医疗剂:

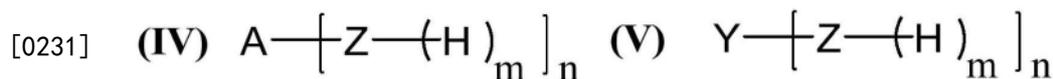


[0227] 其中A是包含至少一个取代基R¹的有机单元;n是1、2、3、4或5;每个Z独立的为O、NR或N;每个Z共价结合至A的R¹单元;每个R独立的包含烃基;当Z是O时,m是1,且X¹是共价键。每个X²独立可为O或NR⁵(优选是,X²是O)。当Z是NR时,m是1,且每个X¹独立的为共价键或CH₂CH₂。当Z是N时,m是2,且X¹是CH₂CH₂。每个R¹独立的为芳基、杂芳基和具有下式的被取代芳基:



[0229] 每个R²和R³独立的为选自下述组的取代基:烃基单元,-OR⁴,-N(R⁴)₂,-N⁺(R⁴)₃,-SR⁴,-OC(=O)R⁴,-N(R⁴)C(=O)R⁴,-SC(=O)R⁴,-OC(=O)OR⁵,-N(R⁴)C(=O)OR⁵,-SC(=O)OR⁵,-OC(=O)N(R⁴)₂,-N(R⁴)C(=O)N(R⁴)₂,-SC(=O)N(R⁴)₂,-OC(=O)SR⁵,-N(R⁴)C(=O)SR⁵,-SC(=O)SR⁵,-C(=O)R⁴,-C(=O)OR⁴,-C(=O)N(R⁴)₂,-C(=O)SR⁴,-OC(=NR⁴)R⁴,-N(R⁴)C(=NR⁴)R⁴,-SO₂R⁴,-SO₂OR⁴,-SO₂(NR⁴)₂,-N(R⁴)SO₂OR⁵,-N(R⁴)SO₂N(R⁴)₂,-OSO₂OR⁵,-OSO₂N(R⁴)₂,-P(=O)(OR⁴)₂,-OP(=O)(OR⁴)₂,-OP(=O)R⁵(OR⁴),氟代,氯代,溴代,碘代,-NO₂,-N₃,-N=N-Ar¹,-CN,杂芳基单元,以及其中两种或更多种的组合。或者,R²和R³一起形成一个环,该环选自稠合五元非芳香碳环、稠合五元杂环、稠合六元非芳香碳环,以及稠合六元非芳香含氮杂环。每个R⁴独立地是H、烃基、杂芳基,或非芳香杂环单元。每个R⁵独立地是烃基、杂芳基,或非芳香杂环单元。每个Ar¹独立的为芳基或杂芳基。每个Ar¹、烃基、杂芳基、非芳香杂环单元、稠合五元非芳香碳环、稠合五元杂环、稠合六元非芳香碳环和稠合六元非芳香含氮杂环独立的是未被取代的,或者被包含至少一个非碳的原子的基团取代。参数x和y是0、1或2;并且当R¹是被取代的芳基时,x和y之和至少是1。

[0230] 某些式 (II) 或式 (I) 的化合物的方法包括将式 (IV) 或 (V) 的化合物与 SO_2F_2 在碱存在条件下反应:



[0232] 其中 A、Y、m 和 n 如式 (II) 和 (I) 所定义, 并且 Z 是 O 或 NR。合适的碱的实例包括 (碱金属氢氧化物, 如 NaOH、KOH 等)、碱金属醇盐 (如叔丁醇钾、甲氧基钠等)、含氮碱 (优选为叔胺, 例如三乙胺或二异丙基乙胺; 脒如 DBU; 胍如四甲基胍等), 等等。

[0233] 在另一实施方式中, 在制备式 (II) 或式 (I) 化合物的方法中, 每个 m 是 2, 每个 Z 是 N, 并且每个 X^1 是 CH_2CH_2 , 包含将式 (IV) 或 (V) 化合物分别与 $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{SO}_2\text{F}$ (“ESF”) 反应, 其易于与包含至少一个 N-H 键的氨基化合物缩合。

[0234] 将氟代磺酰基 (例如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$) 或氟代磺酰氧基 (即 $-\text{OSO}_2\text{F}$) 基团结合进治疗活性化合物 (医疗剂) 在许多情形下意外的增加了这些化合物的代谢稳定性并有助于生物药效性。在一些情形下, 通过结合 $-\text{SO}_2\text{F}$ 或 $-\text{OSO}_2\text{F}$ 可将非共价药物转换成共价药物。在一些情形下, 当 $-\text{OSO}_2\text{F}$ 替代 CF_3 或 OCF_3 基团时, 式 (II) 的化合物的溶解性相对于包含该核心的母本治疗剂提高了。

[0235] 治疗活性化合物可以是那些靶向病原体的化合物, 以及靶向宿主 (例如病人) 活性位点的化合物。

[0236] 靶向病原体的适合结合 $-\text{SO}_2\text{F}$ 或 $-\text{OSO}_2\text{F}$ 基团的示例性治疗活性化合物包括例如抗生素如万古霉素、利福霉素、利福平、替考拉宁、磺胺醋酰、阿莫西林、新生霉素、四环素化合物 (例如四环素、氧四环素、甲烯土霉素、二甲胺四环素、金霉素、多西环素、氢吡四环素、地美环素等)、磺胺、磺胺甲恶唑、诺氟沙星、加替沙星、吉米沙星、甲氧苄氨嘧啶、乙嘧啶、头孢羟氨苄、抗结核抗生素 (例如异烟肼、利福平; 链霉素、环丙沙星、莫西沙星、氨基水杨酸等; 和抗原生动物药剂如双碘喹啉、巴龙霉素、抗疟疾药剂 (如奎宁 (用 OSO_2F 替代 OMe)、奎纳克宁、阿托伐醌 (用 OH 取代 C1 或与 OH 反应)、甲氟喹、周效磺胺、羟氯喹双碘喹啉、巴龙霉素 (用 OSO_2F 取代 C1), 等等。

[0237] 靶向宿主并适合结合 $-\text{SO}_2\text{F}$ 或 $-\text{OSO}_2\text{F}$ 基团的示例性治疗活性化合物包括例如非甾体抗炎剂 (NSAIDs) 如萘普生、布洛芬、阿司匹林、甲苯酰吡啶乙酸、氟联苯丙酸、苏灵大、吡罗昔康、萘丁美酮、氟芬那酸、托芬那酸、双氯芬酸等; 抗肿瘤剂如争光霉素、阿糖胞苷、达卡巴嗪、葱环类药物 (如道诺霉素、阿霉素等)、表阿霉素、依托泊苷、氟他米特、吉西他滨、伊达比星、亮丙瑞林、醋酸亮丙瑞林、巯嘌呤、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、培美曲赛、喷司他丁、甲基苄肼、苏拉明、替尼泊苷、硫鸟嘌呤、塞替派、尿嘧啶氮芥 (uramastine) 等; 麻醉剂如吗啡、丁丙诺啡、氢吗啡酮、羟吗啡酮、二氢吗啡酮、甲基二氢吗啡酮、布托啡诺等; 镇痛药如普瑞巴林、四氢大麻酚、芬太尼、氟吡汀、羟考酮、对乙酰氨基酚、水杨酰胺等; 抗抑郁剂如氟西汀 (PROZAC)、舍曲林 (ZOLOFT)、度洛西汀 (CYMBALTA)、阿莫沙平、马普替林、米安色林、诺米芬新、曲唑酮 (trazodine)、维洛沙嗪、阿立哌唑、安非他酮 (WELLBUTRIN)、去甲文拉法辛、度洛西汀、帕罗西汀等; COX-2 抑制剂如塞来昔布、罗非考昔、罗美昔布、依托考昔、非罗考昔、尼美舒利等; COX-LOX 抑制剂如利克飞龙、氯压定等; 阿片受体拮抗剂如环丙甲羟二羟吗啡酮、烯丙羟吗啡酮、纳曲啶等; 阿兹海默病药物如表没食子儿茶素没食子酸酯 (EGCG)、美金刚、加兰他敏等; 他汀类药物如阿托伐他汀 (立普妥)、罗素伐他汀等; 勃起功能

障碍药物如西地那非(万艾可)、他达拉非(西力士)伐地那非(艾力达)、阿扑吗啡等;抗哮喘药物如沙丁胺醇(舒喘宁)、沙美特罗、特布他林、福莫特罗、奥西那林等;胆碱酯酶抑制剂如滕喜龙、他克林等;拟交感神经药物如苯肾上腺素、苯丙胺、甲氧胺、普瑞特罗、特布他林、羟苄羟麻黄碱等;抗癫痫药剂如拉莫三嗪、氨己烯酸、加巴喷丁、普瑞巴林等;神经肌肉阻断剂如筒箭毒碱、顺-阿屈库铵等;肠道类固醇吸收抑制剂如依泽替米贝、(3R,4S)-1,4-双(4-甲氧基苯基)-3-(3-苯丙基)-2-氮杂环丁酮等;内分泌药物如甲状腺素、生长激素抑制素等;雌激素剂、拮抗剂和激动剂如雷洛昔芬、强力求偶素、炔雌醇、己烯雌酚等;抗病毒药剂如阿昔洛韦、伐昔洛韦、喷昔洛韦、西多福韦、扎西他滨、阿德福韦、恩替卡韦等;厌食药剂如苯丁胺等;抗凝血剂华法令阻凝剂、茴香豆醇等;降血压和 β -受体阻滞药如赖诺普利、纳多洛尔、阿替洛尔、醋丁洛尔、倍他洛尔、卡维地洛、艾司洛尔等;色拉托宁受体激动剂和色拉托宁摄取抑制剂如色拉托宁、舍曲林、多拉司琼、氟西汀等;利尿剂如氢氯噻嗪、布美他尼、呋喃苯胺酸、松脂醇等;钙通道阻断剂如苯磺酸氨氯地平、咪拉地尔盐酸盐等;以及女性性欲增强化合物如氟立班丝氨(1-(2-{4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}乙基)-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮;Sprout 药物公司)。其他合适的材料包括肽基或氨基酸基药剂,尤其是酪氨酸、2,6-二甲基酪氨酸、赖氨酸,和包括一个或多个选自酪氨酸、2,6-二甲基酪氨酸、赖氨酸的残基的肽,例如亮丙瑞林(抑那通,含酪氨酸的肽脑垂体GnRH受体拮抗剂)格拉默(赖氨酸丙氨酸和酪氨酸的随机聚合物,商品名为CAPOXONE,一种免疫调节剂),等等。众所周知,在医疗领域,在特定的分类(如抗生素、雌激素剂、抗肿瘤药等)的药物可能有治疗用途和不止一种类型疾病或症状的适应症。

[0238] 在一些情形下, SO_2F 基团可通过取代核心的芳香或杂芳香OH上的氢或者核心的氨基酸上的氢结合至生物活性核心以形成 $-\text{OSO}_2\text{F}$ 或 $-\text{NRSO}_2\text{F}$ 基团。尤其在具有氢原子的氨基酸存在于医疗剂结构中的情形下, $\text{NRCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$ 或 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F})_2$ 基团可通过取代氢原子引入。通过前述情形中的基本上任何OH或NHR基团与 SO_2F_2 反应或者后述情形中的 NH_2 或NHR与ESF反应很容易的实现上述取代。在其他实施方式中, OSO_2F 可作为甲氧基或三氟甲氧基的取代基连接至医疗剂上,或者取代CH的氢或通过化学领域已知的有机合成方法取代一些其他取代基团从而添加至医疗剂上。优选的, SO_2F 基团通过取代本文描述的芳香或杂芳香OH或者氨基酸的氢连接至医疗剂。包含 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)\text{F}$ 基团的化合物可通过取代相应的 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)\text{C1}$ 基团的C1获得,该 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)\text{C1}$ 基团由本文描述的已知的传统方法制备。

[0239] 此处描述的包含 $-\text{S}(\text{O})(\text{X}^2)\text{F}$ 基团(例如 $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{F}$, NSO_2F , OSO_2F 和/或 $\text{S}(\text{O})(\text{NR}^5)\text{F}$ 基团)治疗活性化合物适合作为例如医疗剂,用于人和动物,因为这些官能团通常不会显著干扰母体治疗剂的生物/治疗活性。另外, $-\text{S}(\text{O})(\text{X}^2)\text{F}$ 基团为选择性衍生化治疗剂提供有用操作,例如增加有用的官能团或诊断基团例如染料、生物素等。

[0240] 这类治疗性化合物可与药学上接受的载体、媒介或稀释剂制备为药物组合物,稀释剂例如生理可接受pH(例如pH为7-8.5)的缓冲溶液、基于聚合物的纳米颗粒媒介、脂质体等。药物组合物可以任意合适的剂型输送,例如液体、凝胶、固体、霜、或膏状剂型。在一种实施方式中,组合物可调整为缓释式(I)的化合物。

[0241] 包含式(I)的治疗性化合物的药物组合物可以治疗有效量给予主体或病人,治疗疾病或症状,例如生物活性核心基团A具有活性的疾病或症状。

[0242] 在一些实施方式中,药物组合物包括但不限于那些适合口服、直肠给药、鼻腔给

药、局部给药(包括口腔和舌下)、经皮给药、阴道给药、或肠胃外给药(包括肌肉、皮下和静脉)的形式,适合吸入或吹入给药,或者注射至羊水的形式。如果合适,组合物可方便的以离散剂量单元提供。本发明的药物组合物可通过药物领域任何已知的方法制备。一些优选的给药模式包括静脉(iv)、局部、皮下和注射至羊水进行给药。

[0243] 适合于口服给药的药物剂型包括胶囊、扁胶囊或片剂,每种包含预定量的一种或多种式(I)的化合物,作为粉末或颗粒。在另一种实施方式中,口服组合物是一溶液、悬浮液或乳剂。或者,式(I)的化合物可以药丸、药糖剂或药膏。用于口服的药片或胶囊可包含传统的赋形剂例如粘合剂、填料、润滑剂、崩解剂、着色剂、风味剂、防腐剂或湿润剂。药片如有需要可根据本领域已知的方法涂覆。口服液体剂型包括例如水性或油性悬浮剂、溶液、乳剂、糖浆剂或万能药。或者,组合物可以干燥产品提供,在使用前与水或另外合适媒介组成。这类液体剂型可包含传统的添加剂如悬浮剂、乳化剂、非水媒介(其可包含食用油)、防腐剂等。添加剂、赋形剂等通常以适合其在组合物中的所需用途或功能的浓度范围包含在用于口服的组合物中,这在药物制剂领域是已知的。式(I)的化合物以治疗有用和有效的浓度范围包含在组合物中,其由医疗和药物领域已知的常规方法确定。例如,典型组合物可包含一种或多种式(I)的化合物,浓度范围为至少0.01nmol至约1mol,优选为至少约1nmol至约100mmol。

[0244] 用于肠胃外给药(例如通过大剂量注射或持续输液)或注射至羊水的药物组合物可以安瓶、预填充注射器、小容量输液或多剂量容器中的单元剂量形式提供,并优选包含一额外的防腐剂。用于肠胃外给药的组合物可以是悬浮剂、溶液、或乳剂,并包含赋形剂例如悬浮剂、稳定剂和分散剂。或者,式(I)的化合物可以粉末状形式提供,通过无菌固体的无菌分离或通过溶液冻干获得,在使用前与合适的媒介如无菌不含热原质水组成。添加剂、赋形剂等通常以适合其在组合物中的所需用途或功能的浓度范围包含在用于肠胃外给药的组合物中,这在药物制剂领域是已知的。式(I)的化合物以治疗有用和有效的浓度范围包含在组合物中,其由医疗和药物领域已知的常规方法确定。例如,典型组合物可包含一种或多种式(I)的化合物,浓度范围为至少0.01nmol至约100mmol,优选为至少约1nmol至约10mmol。

[0245] 用于将化合物局部给药至上皮(粘膜或皮肤表面)的药物组合物可制备为药膏、霜、洗液、凝胶或作为皮肤药贴。这类皮肤药贴可包含渗透促进剂例如芳樟醇、香芹酚、百里香酚、柠檬醛、薄荷醇、t-茴香脑等。药膏和霜例如可包括水性或油性基材,添加合适的增稠剂、凝胶剂、着色剂等。洗液和霜可包括水性或油性基材,并通常包括一种或多种乳化剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂等。凝胶优选包括水性载体基材并包括凝胶剂例如交联聚丙烯酸聚合物,衍生化多糖(例如羧甲基纤维素)等。添加剂、赋形剂等通常以适合其在组合物中的所需用途或功能的浓度范围包含在用于局部给药给上皮的组合物中,这在药物制剂领域是已知的。式(I)的化合物以治疗有用和有效的浓度范围包含在组合物中,其由医疗和药物领域已知的常规方法确定。例如,典型组合物可包含一种或多种式(I)的化合物,浓度范围为至少0.01nmol至约1mol,优选为至少约1nmol至约100mmol。

[0246] 适合口中局部给药(例如口腔或舌下给药)的药物组合物包括糖果锭剂,该糖果锭剂包含处于调味剂基材中的本发明化合物,例如蔗糖、阿拉伯胶、或黄芪胶;糖果锭剂,该糖果锭剂包含惰性基底的肽,例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶;以及漱口水,该漱口水包含处于合适液体载体中的活性组分。如有需要,用于口中局部给药的药物组合物可包括渗透

促进剂。添加剂、赋形剂等通常以适合其在组合物中的所需用途或功能的浓度范围包含在用于口服的组合物中,这在药物制剂领域是已知的。式(I)的化合物以治疗有用和有效的浓度范围包含在组合物中,其由医疗和药物领域已知的常规方法确定。例如,典型组合物可包含一种或多种式(I)的化合物,浓度范围为至少0.01nmol至约1mol,优选为至少约1nmol至约100mmol。

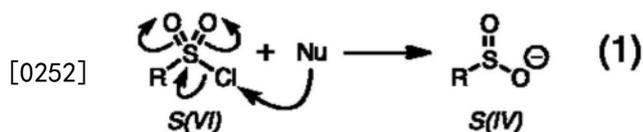
[0247] 适合用于直肠给药的药物组合物包含本发明化合物和固体或半固体(例如霜或膏状)载体或媒介。例如,这类直肠组合物可以单位剂量栓剂的形式提供。合适的载体或媒介包括可可油和其他本领域常用的材料。添加剂、赋形剂等通常以适合其在组合物中的所需用途或功能的浓度范围包含在用于直肠给药的组合物中,这在药物制剂领域是已知的。式(I)的化合物以治疗有用和有效的浓度范围包含在组合物中,其由医疗和药物领域已知的常规方法确定。例如,典型组合物可包含一种或多种式(I)的化合物,浓度范围为至少0.01nmol至约1mol,优选为至少约1nmol至约100mmol。

[0248] 根据一种实施方式,本发明适合于阴道给药的药物组合为可提供为子宫帽、卫生棉球、霜、凝胶、膏状、泡沫或海绵的形式,其包含本发明式(I)的化合物以及本领域已知的载体。或者,适合用于阴道给药的组合物可以液体或固体剂量形式输送。添加剂、赋形剂等通常以适合其在组合物中的所需用途或功能的浓度范围包含在用于阴道给药的组合物中,这在药物制剂领域是已知的。式(I)的化合物以治疗有用和有效的浓度范围包含在组合物中,其由医疗和药物领域已知的常规方法确定。例如,典型组合物可包含一种或多种式(I)的化合物,浓度范围为至少0.01nmol至约1mol,优选为至少约1nmol至约100mmol。

[0249] 适合用于鼻腔内给药的组合物也包含在本发明中。这类鼻腔内给药的组合物包含式(I)的化合物,其包含在媒介和合适的给药设备中,以递送液体喷雾、可分散粉末或液滴。可通过水性或非水性基材制备液滴,包含一种或多种分散剂,加溶剂或悬浮剂。液体喷雾可方便的从加压包装、吹药器、喷雾器或其他方便的递送含肽喷雾的工具。加压包装包含合适的推进器,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟甲烷、二氧化碳,或本领域已知的其他合适气体。气溶胶剂型可通过提供一阀控制输送一定量肽。或者,用于通过吸入或吹入给药的药物组合物可以干粉组合物形式提供,例如,式(I)化合物和合适的粉末基材如乳糖或淀粉的粉末混合物。这类粉末组合物可以单位剂量形式提供,例如,置于胶囊、盒、明胶包装、或罩板包装中,粉末可从该处通过吸入器或吹入器给药。添加剂、赋形剂等通常以适合其在组合物中的所需用途或功能的浓度范围包含在用于鼻腔内给药的组合物中,这在药物制剂领域是已知的。式(I)的化合物以治疗有用和有效的浓度范围包含在组合物中,其由医疗和药物领域已知的常规方法确定。例如,典型组合物可包含一种或多种式(I)的化合物,浓度范围为至少0.01nmol至约1mol,优选为至少约1nmol至约100mmol。

[0250] 可选的,本发明药物组合物包括一种或多种其他治疗剂,例如作为联合治疗。

[0251] 磺酰氯是最常用的S(VI)亲电体。 RSO_2Cl 和 $ClSO_2Cl$ 通常不能作为可靠的连接单元因为硫(VI)和氯(等式1)键之间的温和的还原失败。这在尝试形成无机硫、磺酰胺和氨基磺酸键如 $RO-SO_2-OR'$ 、 $RNH-SO_2-NHR'$ 和 $ArO-SO_2-NRR'$ 时出现最困难。开发快速和自动无机连接物用于快速组装复杂分子的尝试由于这些副反应被延迟了。如本文所述,磺酰氟化物和相关基团描述为组成通用新型点击化学的组件,包含C($C-SO_2F$)和杂原子连接(N- SO_2F 和O- SO_2F)种类,见例如等式(1)。

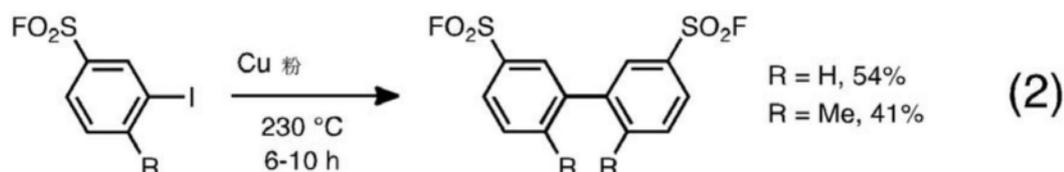


[0253] 磺酰氟化物的独特稳定性-反应性模式依赖于5个贡献因素,如图1结果所阐明的。

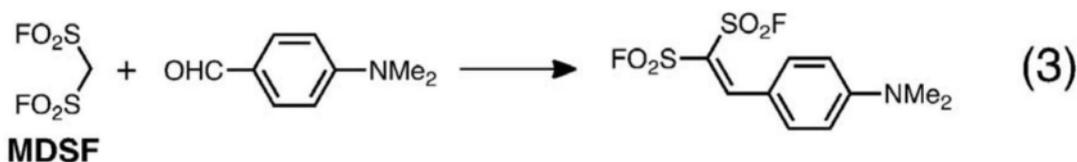
[0254] (1) 抵制还原。因为氟是周期表中负电性最强元素,磺酰氟键断裂是唯一异种溶解的,形成氟离子(尽管罕见,但如果有的话,作为非复合的F⁻)。相反,S-Cl键的同种断裂是非常常见的。对于芳香类情形,ArSO₂Cl与很多亲核物质容易发生亚磺酸水平(ArS(O)OR)的不可逆还原,除了在限制条件下的醇和胺。磺酰溴化物和碘化物比磺酰氯化物更倾向于还原和基团反应,如果原位产生碘化物,则允许磺酰氯化物、磺酸盐和磺酸完全还原。磺酰化学中的氯化物和氟化物之间的不同的明显实例通过母体化合物提供:SO₂Cl₂是强氧化剂,而钠金属可融于热SO₂F₂中而不会导致任何一种物质的化学变化。

[0255] (2) 热力学稳定性。鉴于在处于VI以下的氧化状态的所有硫中心的取代在动力学上是可获得的,包括硫(IV)卤氧化物SO₂F₂和SOCl₂,硫(VI)取代化学的缓慢性使其可作为卓越的连接物。而且,磺酰氟化物比其他磺酰卤化物在亲核取代(包括水解)和热裂解中更稳定,使其在所需反应条件下成为磺酰试剂的选择。这些观察与测量的SO₂-F相对于SO₂-Cl的键强度一致:S-F键在SO₂F₂中的均裂键离解能(90.5±4.3千卡/mol,81±2千卡/mol)远远大于SO₂Cl₂中的S-Cl键(46±4千卡/mol)。比较S-F和S-Cl键在SO₂FCl中的键强度,数量差异同样较大(41千卡/mol)。

[0256] 这些因素在-SO₂F基团中产生了意外的高度有用的被动性。脂肪质实例通过甲二磺酰氟化物[(FSO₂)₂CH₂,MDSF]提供。该化合物中的SO₂F基团在亚甲基氟化、碱调节和催化的烃基化,以及缩合反应过程中的苛刻的电化学氧化条件下非常稳定(等式3)。氯类似物(ClSO₂)₂CH₂在这些环境中分解。作为构件模块,MDSF由于其通过共轭碱在C上与亲电体连接以及在每个O₂S-F键与亲核体连接的双重潜力,其尤其是有用的。重要的是,磺酰氯在水性条件下令人意外的稳定。



[0257]



[0258] (3) 在S上的专一反应。由于其极性,-SO₂Cl和相关基团的氯中心易受亲核或还原攻击,使得与碳亲核体的反应通常由于磺酰化和氯化途径产生产物混合物。

[0259] (4) 氟化物质子相互作用的特殊性质。添加-移除和直接取代途径对于磺酰氟化物的亲核取代反应都是合理的。尽管SO₂中心在该反应中的参与细节是相关的而且是未完全理解的,使得SuFEx化学独特的关键特征是其很大程度上取决于取代过程中产生的氟化物离子的稳定性。其他卤化物也可受相似影响,但是氟化物在该现象的量级和环境敏感度方面是独一无二的。而且,实现该氟化物在实践条件下的稳定性的试剂是H⁺和甲硅烷基(图

2),使得SuFEx过程在生物和合成环境中是可控和有用的。

[0260] 氟化物离子在水中的特殊性质已被识别很久,但在合成框架下并没有经常被利用。在图2中,“HX”在稳定氟化物中的作用代表了在 $-SO_2F$ 亲电体加速反应(如与蛋白反应,如下所述)中特殊质子中心的潜在优势,以及水性环境传递酸稳定性至氟化合物中心的力量。为了解释氟化物作为碱和离去基团的独特特性,鉴别氟氢化物离子 $(HF_2)^-$ 是必须的。二氟化物键是很强的中心对称的三原子四电子键,值为显著的40千焦/mol。二氟化物键很短但很强,不会与持久的但很弱的氢键/氢结合现象混淆。因此,当氟化物遇到水中的任何酸,形成二氟化氢离子 $[F-H-F]^-$,其也雨更高的加合物如 $[F-H-F-H-F]^-$ 的实质数量相平衡。换言之, F^- 是独特的碱;其通过捕获两个 F^- 之间的质子获得水中的较强稳定性。该质子因而稳定作为离去基团的氟化物是独特有效的。二氟化物亲核体的反应性(如下所述)补充了氢键在质子溶剂中的磺酰氟化物化学的氢键的有用作用。

[0261] (5)密切相关的官能团。

[0262] 脂肪质磺酰氟化物。芳基磺酰氟化物比具有 α -氢的烷基衍生物更明显的抗水解,且芳香环上的吸电子取代基增加了S(VI)的亲电性,使得反应性更大。在 α -位置具有酸质子的磺酰卤化物,包括氟化物,经历了经常通过移除反应形成砜型中间物 $(RR'C=SO_2)$ 的反应。好的实例是苯甲基磺酰氯(PMSF),一种在制备细胞裂解物中广泛使用的丝氨酸蛋白酶抑制剂。然而,该反应途径仅在碱存在时是快速的,允许PMSF和其他脂肪质磺酰氟化物稳定存在并选择性修饰温和pH水性溶液中的蛋白。同样值得注意的是烷基- SO_2F 化合物相比烷基- SO_2Cl 更好的 $AlCl_3$ 辅助的傅-克反应。因此,尽管目前注意力集中于芳基磺酰连接物,脂肪族衍生物也受益于 SO_2F 基团的独特化学。具有额外的 CH_2 基团的PMSF同系物即 $PhCH_2CH_2SO_2F$,水解反应活性较低,不管是酶解或其他方式。

[0263] 磺亚胺酰基氟化物。磺亚胺酰基氟化物作为磺酰氟化物通常具有相同的有利特性,且与磺亚胺酰基氯化物比,反应性同样是显著的。然而,氮取代基给予磺亚胺酰基氟化物另外的修饰点,且其亲核反应活性可通过该取代物的特性显著的改变。吸电子基团,如芳基、碳酸盐和磺酰基增强了S的亲电性,使得这些类型的化合物反应活性与磺酰氟化物相似,具有从活性更大至活性更小的范围。相反,在N上具有烷基和芳基的磺亚胺酰基氟化物远比磺酰氯化物稳定,即使在碱性条件下(见下文)。

[0264] 芳香和脂肪族分子的最常见的磺酰化过程在图3中进行了总结。其中大多数产生磺酰氯,使得它们成为最便宜且最容易获得的基材。在系统中用氟化物交换氯化物看似一件简单的事情,但是该转换历史在几种有益方法中是不平常的。

[0265] 水的存在是有利的,并且典型反应条件涉及水-有机双相混合物的回流。然而,产率仅仅超过80%。尽管可使用“裸”氟化物(KF,干乙腈,18-冠-6),二氟化物阴离子 $(F-H-F)^-$ (例如来自二氟化钾)在磺酰氯化物至磺酰氟化物转换中持续的实质性优于其他试剂,允许使用温和的反应条件,更宽的底物范围,更简单的反应设置、容易的产物分离以及容易量产。二氟化物当其可用于水时似乎尤其有效,即,在反应过程中剧烈搅动或搅拌水性-有机界面。因为溶解和H键对于氟化物的状态和反应活性是重要的,在水性-有机界面的 $[FHF]^-$ 对有机相中的亲电体表现为更亲核的、尽管碱性较小溶解性更低的氟化物源,如图4概要图所示。通过生成阴离子(二氟化物)形式,强酸(HX)具有增强氟化物作为亲核体但不作为碱的氟化物的实用性,该阴离子在水性界面表现为更有效的。

[0266] 用该方法从相应氯化物制备的磺酰氟化物的实例显示在图5中。如果使用技术等级的起始材料,磺酰氟化物产物偶尔需要通过水性碱洗涤和/或通过色谱分析法在短硅胶柱上进行纯化。但粗产物几乎不含杂质。液态磺酰氯化物与饱和水性KFHF溶液进行简单的剧烈搅拌。另外,乙腈(MeCN)通常也是共溶剂的一种选择。THF或 CH_2Cl_2 可选的作为稀释剂溶解疏水性底物并将其置于双氟氢化物反应可能发生的水性界面。通常在几个小时内完全完成转化。经常发生的是,当起始氯化物和产物氟化物在TLC上重叠时,反应进展可通过GC、LCMS或 ^{19}F NMR进行监测。

[0267] 使用图3的通常方法进行烷基磺酰基(W.Qiu,D.J.Burton,J.Fluor.Chem.1992,60,93-100)和芳基磺酰基安装的实例见图6。在所有情形下,中间产物磺酰氯未经纯化置于饱和KFHF水相。如有需要,所需的氟化物产物可容易的通过洗涤、重结晶或柱层析进行纯化。这种原位转化成氟化物对于某些杂环磺酰氯化物尤其是有利的,其经常通过氧化硫基例如图6中的6-巯嘌呤生成并且是不稳定的。KFHF可选的已存在于 Cl_2 氧化阶段,同时作为亲核体和缓冲液,在这种情形下在其Het-SO₂-Cl裂解成Het-Cl和SO₂之前将其递送至Het-SO₂-F。

[0268] 在N上具有吸电子取代基的磺亚胺酰基氯化物和氨磺酰氯化物与磺酰氯化物具有非常相似的反应性(见下文),并能够通过饱和水性KFHF处理转化成相应氟化物(图7,小组A、B)当N上存在供电子基团,二氟化物反应性不够,在标准条件下产生较低的产率。在这些情形下,乙腈条件下的博尔姆银氟化物用于制造制备规模的磺酰氟原物(图7,小组C和D)。

[0269] 一些有用的试剂显示于图9中,涉及反应的亲电基团例如苄基溴、苯甲酰甲基、卤化酰基、异氰酸盐和碘化物。 $-\text{SO}_2\text{F}$ 较低的反应性允许这些试剂通过其他亲电位点选择性连接。叠氮化物和炔属烃修饰的磺酰氟化物也是有用的,因为SO₂F基团不会妨碍任何形式的催化或应变提升的叠氮化-炔属烃连接方法。

[0270] 一种用于引入SO₂F基团的最有力试剂是乙基磺酰化氟化物(ESF),一种强迈克尔受体和狄尔斯-阿尔德亲二烯体。ESF由2-氯乙基磺酰氟通过移除反应获得,第一次是1932年从磺酰氯描述的并在1979年与作为副反应的移除反应进行了大规模报道。在第一阶段在 $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ 使用新的KFHF修饰(见下文),ESF可较容易的进行大量制备(图8)。从乙烯基磺酰氯(ESCl)进行相关的ESF大规模制备已在1950年由Hedrick(陶氏化学)申请了专利,但其以KF而非KFHF作为亲核体,导致产率相对较低(75%)。

[0271] ESF反应的几个实例显示于图8中。与活性胺的反应通常在室温下在几分钟内完成。含胺两性离子如氨基酸的参与实现了点击反应所需的完全水平的通用性和便捷性(图8,小组A)。在酒精水溶液中简单搅动起始两性离子泥浆,添加所需量的ESF(一摩尔当量用于仲胺如脯氨酸,两当量用于伯胺),并监测用于转化成新两性离子的搅动的悬浮液。一旦完成,通过浓缩和过滤获得产物。确实,对于大多数ESF-胺共轭加成反应,极少需要纯化。改进的ESF制备程序的细节(图8顶部)可见下文。文献也描述了ESF氟化衍生物的实例,这些也应该是有用的。ESF是毒性分子,因此需要严格注意处理该挥发性化合物的合适程序。

[0272] S(VI)氧氟化物家族的最小成员,SO₂F₂,首次由Moissan描述于1901年,随后由陶氏化学在19世纪50年代将其发展作为VIKANE害虫防治剂。在正常温度和压力下,SO₂F₂是无色无味气体,是空气的3.5倍重(见表1)。这些性能,结合其高蒸气压和在害虫致死浓度使空气饱和的能力,使得SO₂F₂成为一种有效的熏剂,目前用于对抗昆虫和啮齿动物。自2000年以来

SO₂F₂的全球产量平均每年接近3百万千克。

[0273] 表1:SO₂F₂的物理特性。

CAS 号	2699-79-8
分子量	102.1
比重	4.18
沸点	-55 °C
蒸气压	1611.47 kPa (20°C)
[0274] 气味	无味
外观	无色气体
可燃性	不可燃
溶解性 (25 °C, g/L)	水 = 0.75, 正辛醇 = 14, 庚烷 = 22, 1,2-二氯乙烷 = 25, MeOH = 33, 乙 酸乙酯 = 59, 丙酮 = 71

[0275] SO₂F₂是相对具有惰性的气体形式,干燥时在高达400°C温度下稳定,但在空气中加热时会分解,产生毒性HF和SO₂烟雾。在中性条件下其在水中缓慢水解,且在碱性条件下快速水解产生氟代硫酸盐和氟化物离子。SO₂F₂具有相对较小的磁性和四级矩,在日光照射化学线区域不会发生光解,且对于臭氧和大气活性基团(C1•, OH•)是惰性的。再次,与硫酰氯的比较是有益的:SO₂Cl₂具有更低的热稳定性(在开放系统中在100°C分解为氯和二氧化硫)并容易产生氯自由基。

[0276] 早期公开的由酚类C1SO₂F+SO₂F₄或SO₂F₂在高温下合成氟代硫酸盐(也称为增效砒氟化物或氟化硫;也可使用氟代硫酸盐,尽管该术语应该为含有至少一个C-S键的化合物)结果很差。氯硫酸盐(ROSO₂Cl)不像上述有机磺酰氯,在用KF取代尝试中反应很差。而且,氯硫酸盐是不具吸引力的起始材料,因为他们在低温下易于产生自我氯化和其他基团分解。SO₂F₂和预制的钠酚盐和锂酚盐的反应之前已显示提供更好的氟硫酸盐产率,但是这些程序未被理解。SO₂F₂因此代表了该领域吨级别应用的令人不解的组合,在实验室中难以理解。

[0277] SO₂F₂与氧亲核体的反应在碱存在时产生氟硫酸盐(图10),长期以来已知其在中性或酸性条件下对水解作用非常稳定。取决于取代基R的性质,OSO₂F单元可以是良好的离去基团或者自动连接物。前者反应模式包括在碱存在下使用SO₂F₂将羧酸和伯醇分别转化为芳基或脂肪族氟化物。当甲醇中心置于吸电子取代基之间的分子,可制备并分离二级氟硫酸盐,该吸电子取代基使得S_N1和S_N2取代比较困难,经测试的作为猪胰腺弹性蛋白酶的共价抑制剂C6氟代硫酸盐盘尼西林类似物就是这样。另外,一些全氟化的脂肪族氟代硫酸盐可被分离并显示形成稳定的硫酸盐和氨基磺酸盐连接(T. Huang, J. M. Shreeve, Inorg. Chem. 1986, 25, 496-498)。

[0278] SO₂F₂与醇的反应在芳香底物中达到顶峰,因为衍生的芳氧基氟代硫酸盐非常稳定。更重要的是生物应用,芳香醇经历了SO₂F₂气体、离去脂肪族醇、脂肪族和芳香族胺的选择性修饰,且羧化物未受影响。通过暴露于气态SO₂F₂和三乙胺中,一系列酚类可定量转化为氟代硫酸盐(图11)。对于本文描述的反应,在反应烧瓶用隔膜密封后,SO₂F₂从气球被引入,剧烈搅动液体促进气体溶解于缩相,进行反应。通过蒸汽移除溶剂,然后用酸性水溶液提取以去除残留碱,将产物分离。发现水性-有机双相条件可几乎完全抑制处理各种功能化分子如万古霉素中的酚之外的竞争性氟磺化基团。对于酚式羟基的选择性是显著的;见图11,小

组B。当酚盐阴离子预先形成时,位阻底物表现最好。环硫酸盐是1,2邻苯二酚在标准反应条件下的独有产物,获得的产率远远高于通常的硫氯化物。

[0279] 因为之前没有可靠方法合成氟代硫酸盐,它们的化学大部分未被开发。芳基-硫酸盐连接(Ar-O-SO₂-)是远未被理解的连接,现在形成了足够的可信度用于生物和材料科学的各种目标。例如,硫酸盐是磷酸盐同电子排列体,并且碱性磷酸酶超级家族的几个成员可交叉催化磷酰基和磺酰基转移。芳基氟代硫酸盐对亲核体包括氢氧化物的反应性与磺酰氟相比减弱了许多。因此,氟代硫酸盐与仲胺的独立反应需要提升有机溶剂的温度。一种较好的激活这些试剂用于合成化学的方法是用叔胺催化例如如下所述的DBU。该过程也可通过剧烈搅动不混溶的缓冲水相来促进。水与混溶的共溶剂如THF或乙腈的混合也可促进该过程,但需要更长的时间完成。先前注意到但未被广泛理解的两相过程的优势是界面控制的两相反应通常比其同系对应物更完全,尽管其速率相似。耐水或水辅助反应,例如添加亲核体至芳基氟代硫酸盐,优选首先在具有有机溶剂的两相形式中尝试。在O₂S-F和F⁻/H⁺相互之间的富有成效的相互作用使得其在SuFEx化学中可实现,如图2突出显示的。

[0280] 当引入硅时,芳基氟代硫酸盐的合成和使用发现了另一套强大的应用。在催化量的1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU,图12反应A)存在下,用磺酰氟气体转化为氟代硫酸盐时芳基硅醚是极好的底物。三甲基硅醚快速产生氟代硫酸盐(在几分钟或几秒钟内实质完成),而庞大的叔丁基二甲基硅烷基需要几个小时完成反应。

[0281] 路易斯碱例如DBU以一种相似方式调节硅醚和氟代硫酸盐之间的耦合,代表稳定的硫酸盐连接的最佳合成(图12,反应B)。芳基硫酸盐生成产率高,仅具有惰性(有时是挥发性的)甲硅烷基氟化物作为副产物。可耐一系列官能团(图12),仅受硅的位阻效应和淬灭碱性催化剂的酸性质子存在的限制。

[0282] 在例如缩醛、丁间醇醛和烯丙基化反应中,芳香硅醚转化为氟代硫酸盐和二芳基硫酸盐与流行的使用甲硅烷基磺酸盐(通常为三氟甲磺酸酯)作为催化剂不同。在这些和许多其他情形下,该反应基本是缺电子的,通过甲硅烷基磺酸盐的路易斯酸性加速;富含电子的硅组分(甲硅烷基烯醇醚或烯丙基)足够亲核以捕捉活化的中间产物。交换硅氧键,或者Si-C交换为Si-O。在现有情形下,该反应是富含电子的,通过碱催化和磺酰和/或硅中心的能力推进,实现较高的配位数和变成亲核的。磺酰-F键足够强以避免不需要的副反应同时允许将氟递送至硅作为热力学偏好的终点。

[0283] 芳香氟代硫酸盐的另一重要性能是参与过渡金属催化耦合反应的能力(图13)。氟代硫酸盐作为亲电组分参与Negishi和Stille交叉偶联(G.P.Roth,C.E.Fuller,J.Org.Chem.1991,56,3493-3496)以及钯催化的烷氧基羰基化反应((a)G.P.Roth,J.A.Thomas,Tetrahedron Lett.1992,33,1959-1962.(b)G.P.Roth,C.Sapino,Tetrahedron Lett.1991,32,4073-4076)。苯基氟化硫酸盐和苯基三氟甲磺酸酯之间的竞争研究显示了这些基团具有与有机锡试剂的相似的耦合速率。氟代硫酸盐作为便宜的三氟甲磺酸酯替代物也具有实用性(M.A.McGuire,E.Sorenson,F.W.Owings,T.M.Resnick,M.Fox,N.H.Baine,J.Org.Chem.1994,59,6683-6686)。从相应的苯酚和氟磺酸酐制备的氟代硫酸盐,那时的最常见的程序,参与有效的钯催化的甲氧基羰基化反应(50加仑规模)。

[0284] 用氟代硫酸盐(OSO₂F)替换三氟甲磺酸酯(OTf)对于烯醇醚也显示为有效的。因此,氟代磺酰烯醇醚参与Stille(G.P.Roth,C.Sapino,Tetrahedron Lett.1991,32,

4073-4076) 和Suzuki交叉偶联(L.N.Pridgen,G.K.Huang,Tetrahedron Lett.1998,39,8421-8424),且可用于丙二烯(J.Kant,J.A.Roth,C.E.Fuller,D.G.Walker,D.A.Benigni,V.Farina,J.Org.Chem.1994,59,4956-4966)和炔烃(M.Y.Lebedev,E.S.Balenkova,Zh.Org.Khim.1988,24,1156-1161)前体。我们发现 SO_2F_2 是从相关锂烯醇化物或硅醚合成氟代磺酰烯醇醚的有效试剂(图14)。

[0285] 伯胺被 SO_2F_2 气体快速氟磺酰化,但由于N-氨磺酰质子的酸性性质,获得的加合物经历温和的去除反应成为硫唑嘌呤砜烯(azasulfene)。胺捕获提供对称取代的磺酰胺类物质(图15,小组A)。存在一些通过其他方式合成单取代氨磺酰氟化物的报道。这些包括芳基磺酰胺类的霍夫曼重排(图15,小组B),母本烷基氨磺酰氯化物的卤化物交换(图15,小组C),以及在氟化条件下氮杂环丙烷的开环。所有这些过程在酸性或中性条件下执行,以避免前述的从产物去除HF。

[0286] 相反,仲胺平缓的与 SO_2F_2 反应,产生N-双取代基氨磺酰氟化物作为非常稳定的化合物,显著的比类似的氯化物更稳定。通常,需要活化剂如DMAP或DABCO,从用于环胺的0.5当量(放热反应)至用于非环胺的完整当量。可使用多种溶剂, CH_2Cl_2 或THF提供最佳反应速率,且反应设置与上述氟代硫酸盐合成相同(图11)。获得的磺酰氟经过简单的酸洗纯化。较差的亲核体如双取代苯胺类在这些条件下在合理时间内没有参与和 SO_2F_2 的反应。

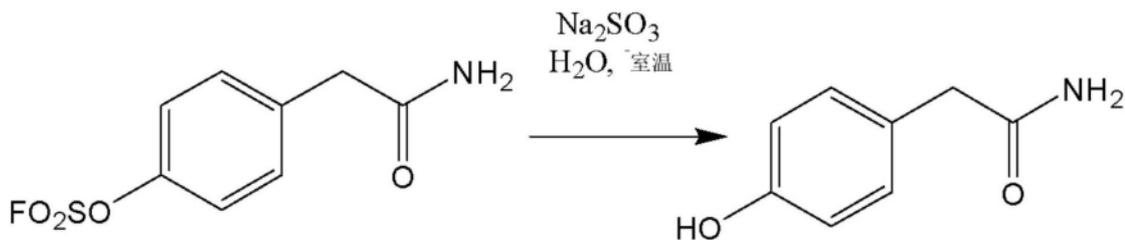
[0287] 我们发现N-双取代氨磺酰氟化物在酸性条件和室温下对水解反应超过一周是稳定的。在该系统中的氟化物的亲核置换需要加热和通过氢键溶剂如水去除氟化物的一些辅助(图17,顶部)。该反应可能同时具有 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 特征,这取决于取代基和亲核体的特性。而且,该类型氨磺酰氟化物对许多不同亲核体在室温下在有机溶剂中具有明显惰性,包括胺类、膦类化合物、硫醇、有机锂和格氏试剂、氢化物、苯氧化物和氢氧化物。图17显示了评价具有一系列有用的合成转化的 $\text{R}_2\text{NSO}_2\text{F}$ 基团的相容性,包括涉及强亲核体、还原剂、氧化剂、基团和强酸和强碱的那些转化。

[0288] 三个核心特征表征了此处的SuFEx反应。首先, $\text{SO}_2\text{-F}$ 键是异常强的,使得不需要的取代(例如水解)最少化。这允许复杂目标如生物聚合物的精确修饰。第二,氟化物基团是难得的有活力的,因此,使其他磺酰卤化物化学复杂的基团途径对于磺酰氟化物并不存在。第三,两对应部分提供多种方式制备和活化 $\text{SO}_2\text{-F}$ 键。质子形成对氟化物的通常较强的氢键。即使较弱的酸性溶剂、添加剂以及尤其是界面能因此有助于 $\text{SO}_2\text{-F}$ 键的异裂。而且,双氟化物离子(HF_2^-)是一种用于取代反应的适度亲核的氟化物的很好来源。在非质子条件下,硅是有用的,因为硅和氟本身形成最强的单键,允许从非常稳定的甲硅烷基醚前体快速形成 $\text{SO}_2\text{-O}$ 键。

[0289] 这些因素允许用稳健方法合成碳取代、氧取代和氮取代的磺酰氟化物(磺酰氟化物、氟代硫酸盐和氨磺酰氟化物),跨越较宽的稳定范围,允许其以可预测的和有力的方式用于多种设置中。对于合成化学家,氟代硫酸盐基团可作为便宜的三氟甲磺酸酯替代物。至于医疗化学,氟代硫酸盐基团和氨磺酰氟化物基团是生物分子的有用的药效基团和可控的共价修饰物。在所有应用中,简单、便宜和容易规模化制备的方法是非常可行的;我们希望显示在此的使用磺酰氟气体的那些能够激发氟代磺酰构件单元在多种有用用途的发展。忽略不相关并强力响应所需目标或条件的能力使得 SO_2F 基团尤其有用于探测复杂分子形貌如蛋白质表面或者制造绝对可靠的小分子连接。

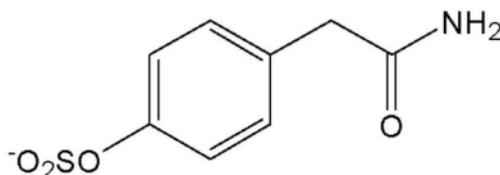
[0290] ArOSO₂F基团水解并转化成ArOH或ArO-SO₃⁻基团。

[0291] 除了提供生物活性化合物,ArOSO₂F基团也可用于ArOH和ArOSO₃⁻基团的简单的选择性保护基团或者制备ArOSO₃⁻盐的方便的工具。例如,ArOSO₂F化合物可用水性亚硫酸盐选择性还原水解以提供高产量的相应ArOH化合物。这种温和水解可通过简单搅拌ArOSO₂F化合物和水性亚硫酸盐实现,该水性亚硫酸盐例如亚硫酸钾、亚硫酸钠等(例如,约20mM至约2M硫酸盐水溶液)。另外,在碳酸盐例如碳酸钾或碳酸铯(例如约2mol当量的碳酸钾或碳酸铯)存在下,ArOSO₂F化合物通过与无水氨甲醇反应水解成ArOSO₃⁻盐。形成ArOSO₃⁻的反应是快速且完全的,不像大多数这类化合物的合成反应。例如,通过这些程序,4-氟代磺酰氧苯基乙酰胺容易以基本可以定量产率转换成4-羟苯基乙酰胺和苯基乙酰胺-4硫酸盐。



[0292]

2M NH₃/MeOH
2 当量 Cs₂CO₃
2-4 h, 室温



[0293] 提供下述非限制性实例阐明在此描述的组合物和方法的各种特征和方面。

[0294] 实例1

[0295] 实例1(A)简称。

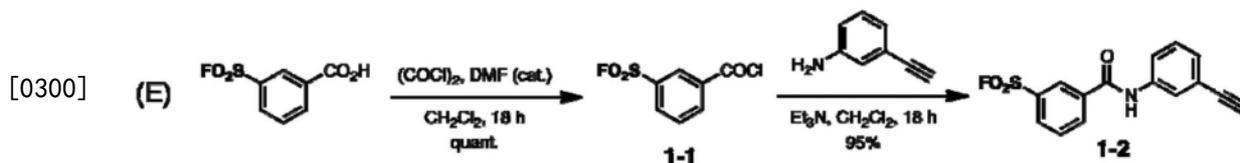
[0296] BEMP=2-叔丁基亚氨基-2-二乙基氨基-1,3-二甲基全氢-1,3,2-二氮杂磷, DBN=1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯, DBU=1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯, LHMS=二(三甲基硅基)氨基锂, TCEP=三(2-羧乙基)膦盐酸盐, TMS=三甲基硅烷基, TBS=叔丁基二甲基硅基氯。

[0297] 实例1(B)通常方法。

[0298] 在Bruker DRX-500, Bruker DRX-600, Bruker AMX-400仪器上记录¹H和¹³C NMR谱,且化学转移(δ)表述为百万分数,以残留CHCl₃、丙酮、乙腈或DMSO作为内标。质子磁共振(¹H NMR)谱在600、500或400MHz下记录。碳磁共振(¹³C NMR)谱在150、125或101MHz下记录。氟磁共振(¹⁹F NMR)谱在376MHz下记录。NMR采集在295K下进行,除非另有说明。简称是:s,单峰;d,双峰;t,三峰;q,四峰;p,五重峰;br s,宽单峰。使用配有SMART MIRACLE HATR附件的THERMONICOLET AVATAR 370傅里叶变换红外光谱仪记录红外光谱作为纯的未稀释样品。使

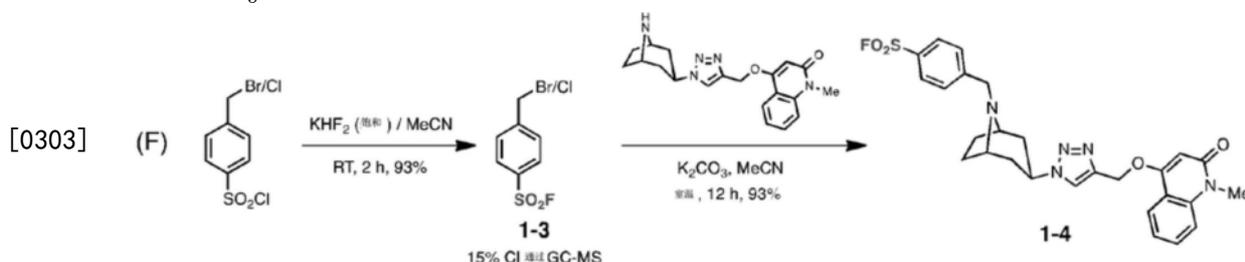
用THOMAS-HOOVER熔点装置确定熔点(mp)并且未经校正。使用配有AGILENT 5975C Inert MSD系统的AGILENT 7890A GC系统在电子碰撞(EI+)模式(方法: $T_0=50^\circ\text{C}$, $t=2.25\text{min}$; $T_1=300^\circ\text{C}$, $\text{ramp}=60^\circ\text{C}/\text{min}$, 然后 $T_1=300^\circ\text{C}$, $t=4\text{min}$)记录GC-MS数据。使用配有Agilent 1100SL质谱(电喷射离子化,ES)的AGILENT 1100LC/MSD进行HPLC,用0.1%三氟乙酸水溶液和0.05%三氟乙酸乙腈溶液进行洗脱。在Agilent ES-TOF仪器上进行高分辨率质谱分析。使用预涂MERCK F-254硅胶板进行薄层分析色谱(TLC)并用短波UV光或高锰酸钾染色使其可视化。采用EMD(Merck) Silica Gel 60(40-63 μm)进行柱色谱分析。所有启示材料购自Alfa Aesar、Aldrich、Acros、AKScientific、Fisher、Lancaster或者TCI化学公司,即收即用。溶剂购自Aldrich、Fisher或Acros化学公司,且即收即用(未进行额外的干燥、蒸馏或特殊处理)。

[0299] 实例1(C)。阐明磺酰氟化物vs.其他磺酰卤化物性能的反应。



[0301] 3-(氟磺酰)苯甲酰氯(1-1)。3-(氟磺酰)苯甲酸(2.1g; 10mmol)在室温下溶于二氯甲烷(20mL),并在 0°C 下添加乙二酰氯(40mL 1M二氯甲烷溶液,2当量),然后缓慢加入DMF(0.2mL)。在室温下,搅动该反应6-8小时。然后,通过旋转蒸发仪除去溶剂和挥发性物质以产生3-(氟磺酰)苯甲酰氯,是一种黄色油,直接用于下步反应。

[0302] 3-((3-乙炔基苯基)氨基甲酰基)苯-1-磺酰氯(1-2)。在冰浴上冷却至 0°C ,化合物1-1的二氯甲烷溶液(20mL)用溶于二氯甲烷(20mL)的3-乙炔基苯胺(1.2g, 10mmol)处理,然后缓慢加入 Et_3N (1.5mL, 11mmol, 1.1当量)。在室温下,搅动该反应混合物过夜,通过TLC监测。然后,反应用1N HCl洗涤两次,用二氯甲烷提取(100mL \times 2)。合并的有机层在 Na_2SO_4 上干燥并浓缩。粗产物通过柱色谱纯化(3:1己烷:EtOAc, R_f 0.35)以产生所需产物,其为白色固体,产率95%(两步为2.85g)。mp $155-157^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.60(s, 1H), 8.40(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.24(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.84(m, 2H), 7.70(m, 1H), 7.33(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.23(m, 1H), 3.50(s, 1H); ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 165.8, 139.7, 138.0, 136.0, 134.7(d, $J=25\text{Hz}$), 132.2, 131.6, 130.0, 129.3, 128.7, 125.3, 124.3, 122.5, 84.0, 78.9; ^{19}F NMR(376MHz, CDCl_3) δ +64.7; ESI-MS(m/z): 304[MH] $^+$ 。



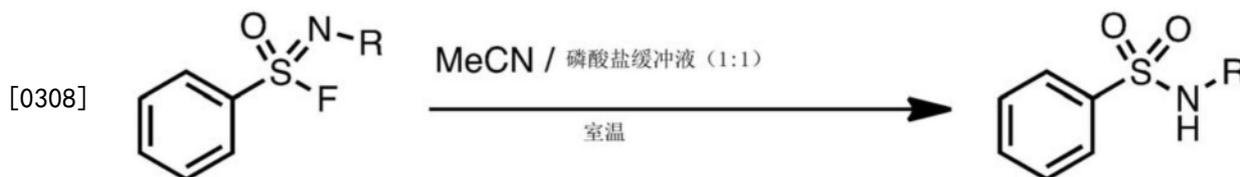
[0304] 4-(溴乙基溴乙烷)苯基-1-磺酰氯(1-3)产率93%,为白色固体(0.9g)。GC-MS分析表明标题化合物被15%氯类似物(4-(氯甲基)苯基-1-磺酰氯)污染。该混合物不经纯化直接用于下步反应。

[0305] 4-(((1R,3S,5S)-3-(4-(((1-甲基-2-氧基-1,2-二氢喹啉基-4-基)氧基)甲基)-

1H-1,2,3-三唑基-1-基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基-8-基)甲基)苯基-1-磺酰氟(1-4)[4-(((1R,3S,5S)-3-(4-(((1-Methyl-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)oxy)methyl)-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)methyl)benzene-1-sulfonyl fluoride(1-4)]。

[0306] 粗4-(溴甲基)苯基-1-磺酰氟(51mg;0.2mmol)和3-三唑基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷胺(见Grimster,N.P.;Stump,B.;Fotsing,J.R.;Weide,T.;Talley,T.T.;Yamauchi,J.G.;Nemecz,A.;Kim,C.;Ho,K.-Y.;Sharpless,K.B.J Am Chem Soc 2012,134,6732-6740.)(73mg;0.2mmol)在室温下在乙腈(1mL)中混合。加入碳酸钾(30mg;1.1当量),反应混合物在室温下搅动过夜,由LC-MS监测。完成后,反应混合物通过旋转蒸发仪浓缩并且残余物通过柱色谱(6/1EtOAc/MeOH)纯化,产生所需产物,是一种黄色油(99mg,93%产率)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ8.28(s,1H),7.97(d,J=8.0Hz,2H),7.82(d,J=8.0Hz,1H),7.77(d,J=8.0Hz,2H),7.56(m,1H),7.39(d,J=8.0Hz,1H),7.16(t,J=8.0Hz,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=4.0Hz,2H),2.22-2.19(m,2H),2.08-2.01(m,2H),1.97(s,1H),1.84(d,J=12.0Hz,2H);¹³C NMR(101MHz,CD₃OD) δ165.4,163.2,150.0,143.0,140.6,132.8,132.5(d,J=25Hz),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;¹⁹F NMR(376MHz,CD₃OD) δ+64.6;ESI-MS(m/z):538[MH]⁺。

[0307] 实例1(D)。磺亚胺酰基氟化物的水解稳定性证明。



[0309] 磺亚胺酰基氟化物(1mmol)溶于乙腈(0.1M),用等量缓冲液稀释,以启动水解过程,在室温下搅动几小时。在时间段取几等份,混合物组合通过质谱分析。图19显示了起始氟化物随时间减少。

[0310] 实例1(E)。用二氟氢钾制备的磺酰氟化物(图19)。

[0311] 使用饱和KHF₂水溶液和乙腈合成磺酰氟化物的代表程序。4-溴苯-1-磺酰氟(5-1)。

[0312] KHF₂(71g;2.3当量)溶解于水(200mL)制备饱和溶液(吸热反应),其用溶于乙腈(400mL)的4-溴苯基-1-磺酰氟(100g,1当量)溶液处理。在室温下,搅动该反应混合物3小时,通过GC-MS监测。然后,将反应混合物转移至分液漏斗并收集有机层。水相用EtOAc(300mL)提取,合并的有机提取物用10%NaCl水溶液洗涤(2x),饱和氯化钠洗涤(1x),在硫酸钠上干燥,并用旋转蒸发器浓缩,产生所需的白色固体产物(91.5g,98%产率)。mp 63-64 °C。¹H NMR:(400MHz,CDC1₃) δ7.88(dd,J=9.2Hz,2Hz,2H),7.78(dd,J=9.2Hz,2Hz,2H);¹³C NMR:(101MHz,CDC1₃) δ133.1,131.9(d,J=25.5Hz),131.3,129.8;¹⁹F NMR(376MHz,CDC1₃) δ+65.9;GC-MS:4.68min;EI(m/z):240/238[M]⁺。

[0313] 通过该程序制备的磺酰氟化合物均不需要额外的纯化。

[0314] 2-溴苯-1-磺酰氟(5-2):浅黄色晶体(1.1g,97%产率)。mp 48-49 °C。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.12(dd,J=7.2Hz,2.4Hz,1H),7.84(dd,J=7.2Hz,1.6Hz,1H),7.56(m,

2H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 136.1, 135.9, 133.8 (d, $J=23.9\text{Hz}$), 132.0, 127.9, 121.0; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +57.4; GC-MS (t_{R}): 34.8min; EI-MS (m/z): 240/238 $[\text{M}]^+$.

[0315] 2-甲苯-1-磺酰氟 (5-3): 无色油 (1.54g, 90% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.60 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 2.68 (s, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 139.0, 135.4, 132.9, 132.3 (d, $J=22.2\text{Hz}$), 130.0, 126.7, 20.2; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +59.8; GC-MS (t_{R}): 4.1min; EI-MS (m/z): 174 $[\text{M}]^+$.

[0316] 4-(氟磺酰)苯甲酸 (5-4): 白色固体 (6.9g, 90% 产率) 通过上述程序使用THF而非乙腈制备。mp 273-274 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.21-8.18 (m, 2H), 8.07-8.03 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 167.3, 138.9, 137.6 (d, $J=25.3\text{Hz}$), 132.0, 129.7; ^{19}F NMR (376MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ +64.2; EI-MS (m/z): 205 $[\text{M}]^+$.

[0317] 3-(氟磺酰)苯甲酸 (5-5): 白色固体 (19.5g, 96% 产率) 通过上述程序使用THF而非乙腈制备。mp 152-154 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 8.45 (s, 1H), 8.33 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.12 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.71 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ 166.9, 137.7, 134.7 (d, $J=25.3\text{Hz}$), 134.2, 133.2, 131.7, 130.3; ^{19}F NMR (376MHz, $\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ +64.5; EI-MS (m/z): 205 $[\text{M}]^+$.

[0318] 4-硝基苯-1-磺酰氟 (5-6): 白色固体 (22.6g, 97% 产率)。mp 75-76 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 8.25 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 151.9, 138.4 (d, $J=27.3\text{Hz}$), 130.1, 125.0; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +66.0; GC-MS (t_{R}): 4.9min; EI-MS (m/z): 205 $[\text{M}]^+$.

[0319] 3-硝基苯-1-磺酰氟 (5-7): 白色固体 (22.3g, 97% 产率)。mp 42-43 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.86 (t, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.64 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 8.35 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.93 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 148.4, 134.9 (d, $J=28.3\text{Hz}$), 133.8, 131.4, 130.0, 123.9; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +65.9; GC-MS (t_{R}): 4.85min; EI-MS (m/z): 205 $[\text{M}]^+$.

[0320] 2-硝基苯-1-磺酰氟 (5-8): 黄色固体 (2.1g, 98% 产率)。mp 55-57 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.23 (dd, $J=8\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8\text{Hz}$, 1H), 7.97 (dt, $J=8\text{Hz}$, 1.6Hz, 1H), 7.88 (m, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 136.7, 133.4, 131.7, 126.8 (d, $J=28.6\text{Hz}$), 125.8; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +64.5; GC-MS (t_{R}): 5.2min; EI-MS (m/z): 205 $[\text{M}]^+$.

[0321] 苯基-1,2-二磺酰二氟化物 (5-9): 白色固体 (0.87g, 100% 产率)。mp 126-128 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.44 (dd, $J=5.6\text{Hz}$, 3.2Hz, 2H), 8.07 (dd, $J=6\text{Hz}$, 3.2Hz, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 136.1, 133.5, 132.2 (d, $J=28.7\text{Hz}$); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +65.3; GC-MS (t_{R}): 5.15min; EI-MS (m/z): 242 $[\text{M}]^+$.

[0322] 4-碘苯-1-磺酰氟 (5-10): 白色固体 (1.4g, 92% 产率)。mp 84-85 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.02 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 139.03, 132.5 (d, $J=25.5\text{Hz}$), 129.4, 104; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +65.6; GC-MS (t_{R}): 5.0min; EI-MS (m/z): 286 $[\text{M}]^+$.

[0323] 2-苯甲腈-1-磺酰氟 (5-11): 白色固体 (0.97g, 97% 产率)。mp 87-89 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.23-8.21 (m, 1H), 8.03-8.01 (m, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 135.8, 135.7, 134.7 (d, $J=26.5\text{Hz}$), 133.6, 130.8, 114.1, 111.5; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +64.0; GC-MS (t_{R}): 5.0min; EI-MS (m/z): 185 $[\text{M}]^+$.

[0324] 4-(三氟甲基)苯-1-磺酰氟(5-12):白色晶体(1.0g,98%产率)。mp 68-69℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.17(d,J=8.4Hz,2H),7.92(d,J=8.4Hz,2H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ137.0(q,J=33.5Hz),136.4(d,J=26.7Hz),129.1,126.9(q,J=3.7Hz),122.7(q,J=271.7Hz);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+65.4,-64.0;GC-MS(t_R):3.7min;EI-MS(m/z):228[M]⁺。

[0325] 2,4-二甲氧基苯基-1-磺酰氟(5-13):白色固体(2g,94%产率)。mp 108-109℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.41(d,J=3.2Hz,1H),7.24(dd,J=9.2Hz,3.2Hz,1H),7.04(d,J=9.2Hz,1H),3.95(s,3H),3.81(s,3H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ152.9,152.2,123.6,121.3(d,J=23.3Hz),114.9,114.3,56.9,56.1;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+58.6;GC-MS(t_R):6.0min;EI-MS(m/z):236[M]⁺。

[0326] (E)-甲基3-(4-(氟磺酰基)苯基)丙烯酸盐(5-14):白色固体(0.3g,93%产率)。mp 138-139℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.01(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);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ166.2,141.6,141.4,133.6(d,J=25.1Hz),129.0,128.7,122.8,52.8;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+65.6;GC-MS(t_R):5.9min;EI-MS(m/z):244[M]⁺。

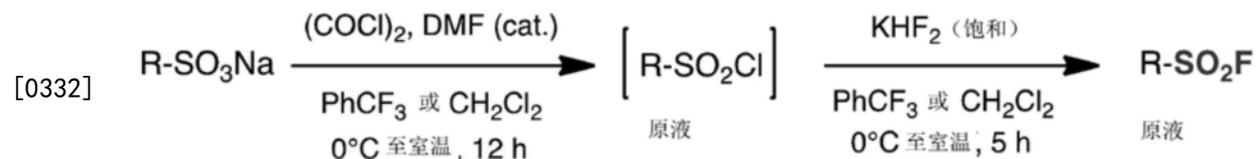
[0327] 2,4,6-三异丙苯基-1-磺酰氟(5-15):白色固体(0.6g,100%产率)。mp 67-68℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.25(s,2H),3.96(dq,J=6.8Hz,2.4Hz,2H),2.95(q,J=6.8Hz,1H),1.30(d,J=6.8Hz,12H),1.27(d,J=6.8Hz,6H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ155.3,150.7,128.0(d,J=18.4Hz),124.0,34.4,30.1,24.5,23.4;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+72.2;GC-MS(t_R):5.7min;EI-MS(m/z):286[M]⁺。

[0328] 苯甲基磺酰氟(PMSF)(5-16):白色固体(1.7g,98%产率)。mp 93-94℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.46-7.44(m,5H),4.59(d,J=4Hz,2H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ130.8,130.0,129.4,125.6,56.9(d,J=17.2Hz);¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+50.5;GC-MS(t_R):4.5min;EI-MS(m/z):174[M]⁺。

[0329] 3-氯丙烷基-1-磺酰氟(5-17):淡黄色油(3.27g,98%产率),通过上述程序但省略乙腈制备(反应在水上悬浮进行)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.70(t,J=6.4Hz,2H),3.58(dt,J=4.8Hz,7.6Hz,2H),2.40(m,2H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ48.0(d,J=17.7Hz),41.6,26.4;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+53.9;GC-MS(t_R):3.7min;EI-MS(m/z):160[M]⁺。

[0330] ((1R,4R)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚烷基-1-基)甲磺酰基氟化物(5-18):无色晶体(1.2g,94%产率)。mp 78-80℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.82(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);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ213.0,57.7,48.3,48.1(d,J=19.4Hz),42.8,42.2,26.7,25.1,19.5;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+63.7;GC-MS(t_R):5.34min;EI-MS(m/z):234[M]⁺。

[0331] 实例1(F)。由磺酸制备的磺酰氟化物。



[0333] 合成3-叠氨基丙烷基-1-磺酰氟化物(6-1)的代表程序。根据Kong, X.等人的US 2008/0146642 A1中的程序获得3-叠氨基丙烷基-1-磺酸钠,是一种白色固体(16.25g, 87%产率)。

[0334] 3-叠氨基丙烷基-1-磺酸钠(9.35g, 50mmol)在三氟甲基苯(20mL, 2.5M)中悬浮。在0°C下添加乙二酰氯(4.3mL; 50mmol)至反应混合物,然后添加5滴DMF。获得的白色悬浮液在室温下在干燥环境中搅动(氮气或包装有干燥剂的干燥管)。然后添加反应混合物至塑料瓶中的冷的饱和KHF₂水溶液中(约4.5M, 2.5当量),双相悬浮液在室温下搅动。在显示完全转化5小时后,进行GC-MS分析,且混合物过滤至分液漏斗,用额外有机溶剂洗涤固体材料。分离有机相,用卤水洗涤,并在无水硫酸钠上干燥。分离的水相用三氟甲基苯反提,且干燥有机相并与初级有机溶液合并。因为3-叠氨基丙烷基-1-磺酰氟化物是挥发性化合物,将溶液储存并作为原液。磺酰氟对溶剂的浓度通过¹H NMR确定为16wt%,与定量产率一致。使用0.5M的二氯甲烷乙腈溶液作为溶剂执行类似程序,1M浓度的3-叠氨基丙烷基-1-磺酸盐(25mmol规模)和1.5当量的乙二酰氯获得磺酰氯6-1,产率为87%(23wt%原液),通过¹H NMR一体化测得。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.54(t, J=6.3Hz, 2H), 3.51-3.45(m, 2H), 2.19(dq, J=8.8, 6.4Hz, 2H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ48.9, 48.1(d, J=17.6Hz), 23.5; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ53.7; R_f(9:1己烷:EtOAc):0.22; GC(t_R):3.8min; EI-MS(m/z):139[M-28]⁺。

[0335] 3-叠氨基丁烷基-1-磺酰氟(6-2)。根据Kong, X.等人的US2008/0146642 A1中的程序获得3-叠氨基丁烷基-1-磺酸钠,是一种白色固体(21.6g, 90%产率)。此处,上述方法在三氟甲基苯中的6-2的产率为74%,而在0.5M二氯甲烷乙腈溶液中的反应提供的所需产物的产率为92%(30wt%原液)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.45-3.40(m, 2H), 3.38(t, J=6.3Hz, 2H), 2.17-2.04(m, 2H), 1.84-1.72(m, 2H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ50.5, 50.3(d, J=17.1Hz), 27.1, 21.1; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ53.2; R_f(9:1己烷:EtOAc):0.28; GC(t_R):5.0min; EI-MS(m/z):153[M-28]⁺。

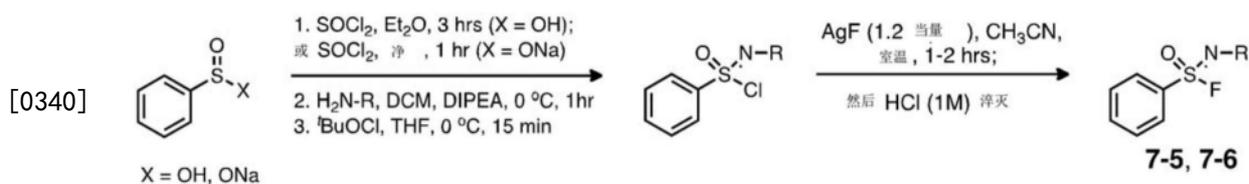
[0336] 戊基-4-炔-1-磺酰氟(6-3)。戊基-4-炔-1-氯(0.2mol)和Na₂SO₃(0.2mol)在水(200mL)中在95°C下加热16h。溶液浓缩并真空干燥,提供戊基-4-炔-1-磺酸钠和NaCl。该材料不经纯化直接用于上述程序。该反应在三氟甲基苯(25mmol规模)中提供50%产率(从戊基-4-炔-1-氯)的磺酰氯(作为5.3wt%原液),而该反应在0.5M二氯甲烷乙腈溶液中提供60%产率的所需产物6-3(三步, 27wt%溶液)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.63-3.56(m, 2H), 2.48(td, J=6.7, 2.6Hz, 2H), 2.28-2.17(m, 3H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ80.8, 70.8, 49.5(d, J=17.6Hz), 22.6, 16.8; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ53.4; R_f(9:1己烷:EtOAc):0.30。

[0337] 4-(3-溴丙基)苯基-1-磺酰氟(6-4)。3-溴丙基苯(1.1g)的三氯甲烷(10mL)溶液在冰浴上冷却至0°C,并通过注射器用氯磺酸(2.2mL, 6当量)缓慢处理并持续冷却。在30分钟后,移除冰浴,并在室温下搅动反应混合物过夜。混合物倒入冰水混合物(100g)并用EtOAc(2x 30mL)提取粗磺酰氯。合并的有机提取物用卤水洗涤并浓缩。获得的粗磺酰氯溶解于乙腈(10mL)中并与饱和KHF₂(5mL)水溶液处理。在室温下,搅动该反应混合物过夜,通过GC-MS监测。一旦反应完成,用EtOAc(3x 20mL)提取磺酰氯,并将合并的有机相通过无水Na₂SO₄干燥和浓缩,提供黄色油6-4(1.4g, 两步反应产率90%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.92(d, J=8.0Hz, 2H), 7.47(d, J=8.0Hz, 2H), 3.39(t, J=8.0Hz, 2H), 2.92(t, J=8.0Hz, 2H), 2.20(m, 2H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ149.7, 130.8(d, J=25Hz), 129.9, 128.7, 34.0, 33.4, 32.4; ¹⁹F

NMR (376MHz, CD₃OD) δ +65.8; GC-MS (t_R): 5.8min; EI-MS (m/z): 280 [M]⁺。

[0338] 4-酚基-1-磺酰氟 (6-5)。将4-酚基磺酸盐 (2.56g) 装入50mL圆底烧瓶中。加入亚硫酸氯 (10mL), 加热混合物在氮气环境中回流6小时。过量亚硫酸氯的大部分通过蒸馏去除, 剩余的微量通过添加甲苯 (10mL) 和旋转蒸发去除。获得的粗磺酰氯 (黄色油) 溶解于乙腈 (20mL) 中并与饱和KHF₂ (5mL) 水溶液处理。在室温下, 搅动该反应混合物过夜, 通过GC-MS监测。一旦反应完成, 用EtOAc (3x 20mL) 提取磺酰氯, 在无水Na₂SO₄中干燥, 并浓缩。获得的所需产物为无色晶体 (1.84g, 两步反应产率80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J=12.0Hz, 2H), 7.04 (m, 2H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 162.7, 131.2, 123.2 (d, J=23Hz), 116.7; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ +66.8; ESI-MS (m/z): 177 [MH]⁺。

[0339] 实例1 (G)。由相应氯化物制备磺亚胺酰基氟化物。



[0341] 一般程序: 起始磺亚胺酰基氯化物溶于乙腈 (0.33M) 中, 加入相同体积的饱和KHF₂水溶液并搅动。在室温下, 搅动该反应几小时。一旦完成 (由LC-MS或GC监测), 分离乙腈层, 在Na₂SO₄中干燥并浓缩。在使用粗磺亚胺酰基氯化物的情形下, 氟化物产物的纯样品通过柱色谱获得。

[0342] 分离N-(甲磺酰基)苯基磺亚胺酰基氟化物 (7-1), 是一种白色固体, 产率95% (0.9g)。mp 77-78°C; ¹H NMR (500MHz, CD₃CN) δ 8.15 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.93 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.76 (t, J=8.0Hz, 2H), 3.28 (s, 3H); ¹³C NMR (126MHz, CD₃CN) δ 137.9, 133.4 (d, J=19.9Hz), 131.3, 128.9, 45.0; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 71.9; R_f (7:3己烷:EtOAc): 0.31; ESI-MS (m/z): 238 [MH]⁺。

[0343] N-甲苯磺酰基苯基磺亚胺酰基氟化物 (7-2)。从粗磺亚胺酰基氯化物开始, 粗氟化物通过短柱色谱纯化 (9:1己烷:EtOAc至1/1), 提供白色固体 (3.8g, 71%产率)。mp 60-61°C; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.79 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.62 (t, J=7.9Hz, 2H), 7.33 (d, J=8.0Hz, 2H), 2.43 (s, 3H); ¹³C NMR (1MHz, CDCl₃) δ 144.5, 139.0, 136.3, 133.3 (d, J=20.2Hz), 129.9, 129.8, 128.2, 127.2, 21.8; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 73.5; R_f (6:4己烷:EtOAc): 0.46; ESI-MS (m/z): 294 [MH]⁺。

[0344] N-((3-叠氮基丙基)磺酰基)苯基磺亚胺酰基氟化物 (7-3)。从粗磺亚胺酰基氯化物开始, 粗氟化物通过短柱色谱纯化 (1:1二氯甲烷:己烷), 提供无色油 (1.32g, 79%产率)。¹H NMR (500MHz, CD₃CN) δ 8.13 (d, J=6.9Hz, 2H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 3.53-3.46 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.17-2.07 (m, 2H); ¹³C NMR (126MHz, CD₃CN) δ 137.9, 133.3 (d, J=19.6Hz), 131.2, 128.9, 54.4, 50.0, 24.3; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 72.9; R_f (6:4己烷:EtOAc): 0.49; ESI-MS (m/z): 329 [MNa]⁺。

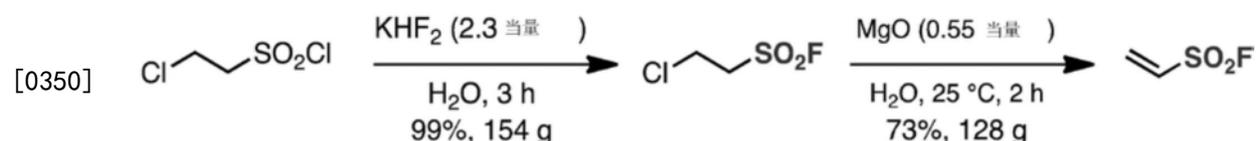
[0345] N-甲基碳酸盐苯基磺亚胺酰基氟化物 (7-4)。分离产物, 为黄色油, 产率82% (0.9g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.05 (m, 2H), 7.78-7.72 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 3.78 (s, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 154.3, 135.8, 133.3 (d, J=20.6Hz), 129.7, 128.1, 54.2; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 68.5; R_f (8:2己烷:EtOAc): 0.40; ESI-MS (m/z): 218 [MH]⁺。

[0346] 一般程序。根据Kowalczyk, R.; Edmunds, A. J. F.; Hall, R. G.; Bolm, C. Org. Lett. 2011, 13, 768-771描述的顺序制备在N上具有烷基或芳基取代基的磺亚胺酰基氟化物。起始磺亚胺酰基氯化物或磺酰基氯化物溶解在乙腈(0.1M)中,并用AgF(1.2-1.5当量)在锡箔纸包裹的锥形瓶中处理1h。在处理完成后,反应用1M HCl(0.2M)淬灭并在室温下搅动30-60min,然后通过CELITE过滤,用二氯甲烷洗涤,浓缩,并通过短硅胶柱色谱纯化。

[0347] 分离N-(3-苯乙炔基)苯基磺亚胺酰基氟化物(7-5),是棕色油(0.5g,产率80%)。¹H NMR(600MHz, CD₃CN) δ8.22-8.19(m, 2H), 7.85(t, J=7.5Hz, 1H), 7.72(t, J=7.9Hz, 2H), 7.38-7.34(m, 2H), 7.31-7.30(m, 1H), 7.30-7.28(m, 1H), 3.43(s, 1H); ¹³C NMR(151MHz, CD₃CN) δ140.6(d, J=5.4Hz), 136.4, 136.3, 135.6(d, J=24.8Hz), 130.8, 129.0, 128.6, 127.9(d, J=5.0Hz), 125.5(d, J=4.6Hz), 124.1, 83.5, 79.4; ¹⁹F NMR(376MHz, CD₃CN) δ80.3; R_f(6:4己烷:EtOAc):0.47; ESI-MS(m/z):260[MH]⁺。

[0348] N-(1-乙炔基环己基)-4-硝基苯基-1-磺亚胺酰基氟化物(7-6)。从磺酰胺(sulfenyl amide)制备起始磺亚胺酰基氯化物,然后用mCPBA氧化。使用上述一般程序分离7-6,其为一种黄色油(1.0g, 81%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.37(d, J=8.8Hz, 2H), 8.23(d, J=8.8Hz, 2H), 2.55(s, 1H), 2.15-2.04(m, 2H), 1.92-1.83(m, 2H), 1.72-1.61(m, 4H), 1.59-1.50(m, 1H), 1.37-1.26(m, 1H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ150.8, 142.5(d, J=30.2Hz), 142.4, 129.1, 124.3, 86.1(d, J=5.8Hz), 72.3, 56.4(d, J=3.2Hz), 41.0(d, J=2.2Hz), 40.8(d, J=4.0Hz), 25.1, 22.9(d, J=3.8Hz); ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ90.5; R_f(7:3己烷:EtOAc):0.68; ESI-MS(m/z):311[MH]⁺。

[0349] 实例1(H)。制备2-氯乙烷磺酰基氟化物和ESF(调整Hyatt等人, JOC, 1979, 44, 3847-3858)。



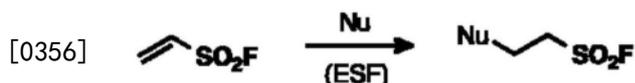
[0351] 所有针对2-氯乙烷-1-磺酰基氯化物、2-氯乙烷-1-磺酰基氟化物和ESF的操作必须在良好通风的通风橱中进行。由于是强的烷基化试剂,必须采取防护避免吸入或皮肤接触。

[0352] 2-氯乙烷磺酰基氟化物。1L圆底烧瓶装入磁性搅动棒、KHF₂(187g, 2.4mol)和水(0.5L)。反应混合物在室温下搅动20min直到实现KHF₂完全溶解(这是吸热过程,内部温度达到5°C)。2-氯乙烷-1-磺酰氯(180.7g, 1.05mol)倒入冷饱和二氟氢钾溶液,室温下剧烈搅动反应混合物3小时。该反应通过GC-MS(使用低注射和柱温)或NMR监测。完成后,分离并用卤水洗涤净磺酰基氟化物的有机层,提供约150g 2-氯乙烷-1-磺酰基氟化物,其为淡黄色油。产物的剩余部分用二氯甲烷(100mL)从水性KHF₂层中提取出来。该有机提取物用卤水洗涤、浓缩并与第一批产物混合。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.94-3.90(m, 2H), 3.83-3.78(m, 2H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ52.5(d, J=7.2Hz), 35.0; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ+57.2; GC-MS(t_R):2.3min; EI-MS(m/z):146[M]⁺。

[0353] 回收的二氟氢溶液(现在含有KH₂F₃和KCl的混合物)通过添加1当量KF溶液进行补给。使用0.5mol规模的该溶液重复上述反应,提供100%产率的2-氯乙烷磺酰基氟化物。同样规模的两个或更多个补给/反应循环提供98%产率。

[0354] 乙烯基磺酰基氟化物 (ESF)。1L的2颈圆底烧瓶配有搅动棒和内部温度计,将其置于冰水浴上。反应烧瓶装入冰水(0.4L)和2-氯乙烷-1-磺酰氟化物(232.5g;1.59mol;1当量)。分多次加入MgO(35.3g;0.875mol;0.55当量)至剧烈搅动的反应混合物中,保持反应温度在35℃以下(最佳温度为约25℃)(高温导致产率下降,更低的温度过多的减慢反应速度)。在最后份的MgO添加后,另外搅动反应混合物2-3小时。完成后(通过GC,NMR监测),在分液漏斗中去除底层的净ESF。通过用MgSO₄并搅动20min干燥并过滤产物,获得125.7g净ESF(72%产率),将其储存于塑料瓶中。产物剩余部分(约2.3g)用二氯甲烷(150mL)从水相呈提取出来并用MgSO₄干燥。获得的溶液可用作原液或在低压真空下浓缩以提供净ESF。

[0355] 实例1(I)。ESF的N、O、和C亲核体修饰。



[0357] 部分A:(S)-1-(2-(氟磺酰)乙基)吡咯烷-2-羧酸(10-1)。脯氨酸(5g;43mmol)在95:5EtOH:H₂O(100mL)中悬浮并用ESF(4mL,44mmol)处理。在室温下,搅动该反应几小时。完成后,黄色溶液在真空下浓缩和干燥,提供白色固体产物(9.45g,97%产率)。¹H NMR(600MHz,DMSO-d₆) δ4.18-4.03(m,₂H),3.35-3.28(m,1H),3.25(dt,J=13.6,7.0Hz,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);¹³CNMR(151MHz,CDCl₃) δ174.4,64.2,51.9,48.9(d,J=11.5Hz),28.7,23.0;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+57.6;ESI-MS(m/z):226[MH]⁺。

[0358] (7R)-7-((R)-2-(双(2-(氟磺酰基)乙基)胺基)-2-(4-羟基苯)乙酰胺基)-3-甲基-8-氧代-5-硫杂-1-氮杂双环[4.2.0]癸-2-烯-2-羧酸盐(10-2)。头孢羟氨苄(363mg;1mmol)纯EtOH(2mL)中悬浮并用ESF(0.2mL,2.2mmol)处理。在50℃搅动反应混合物过夜。获得的黄色溶液通过旋转蒸发仪浓缩并且残余物通过柱色谱(90:10:3至90:10:6EtOAc:EtOH:H₂O)纯化,获得所需的白色固体产物(0.5g,产率86%)。mp 225-230℃(dec.);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.56(bs,1H),9.00(d,J=8Hz,1H),7.13(d,J=8Hz,2H),6.70(d,J=8Hz,2H),5.59(t,J=8Hz,1H),5.00(d,J=4Hz,1H),4.70(s,1H),4.13-4.06(m,2H),3.90-3.82(m,2H),3.46(d,J=16Hz,1H),3.23-3.18(m,3H),3.06-2.99(m,2H),1.94(s,3H);¹³C NMR(101MHz,DMSO-d₆) δ172.0,163.7,157.7,130.3,126.5,115.6,66.5,58.8,57.4,49.3(d,J=10Hz),45.1,29.3,19.8;¹⁹F NMR(376MHz,DMSO-d₆) δ+57.9;R_f(EtOAc/EtOH/H₂O-90/10/6):0.41;ESI-MS(m/z):606[MNa]⁺。

[0359] 部分B:用ESF制备初级仲胺的反应的一般程序(由Krutak,J.J.;Burpitt,R.D.;Moore,W.H.;Hyatt,J.A.J.Org.Chem.1979,44,3847-3858调整)。起始胺(1当量)溶于有机溶剂中(通常为CH₂Cl₂或THF,在底物中的浓度为0.1-0.5M)并用ESF(1-2.5当量)处理。在室温下,搅动该反应混合物几分钟至几小时,通过LC-MS监测。完成后,通过旋转蒸发仪除去溶剂和过量的ESF,并在真空下干燥,通常提供干净产物。当提及柱色谱纯化,其用于除去微量杂质。

[0360] 2,2'-((2-(1H-吡啶-3-基)乙基)脲二基)二乙烷磺酰氟化物(10-3)。在二氯甲烷中的反应:产物通过快速柱层析(9:1至6:4己烷:EtOAc)进行进一步纯化以获得11-3黄色油(1.9g,产率100%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.04(s,1H),7.57(d,J=7.8Hz,1H),7.37(d,J=7.9Hz,1H),7.23(t,J=7.5Hz,1H),7.16(t,J=7.4Hz,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}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 136.3, 127.1, 122.3, 122.2, 122.1, 119.6, 118.5, 113.0, 111.5, 54.2, 49.4 (d, $J=13.2\text{Hz}$), 47.9, 23.3; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) $\delta+57.9$; R_f (7:3 己烷:EtOAc) : 0.27; ESI-MS (m/z) : 381 [MH] $^+$ 。

[0361] 2,2'-(呋喃-2-亚甲基)脲二基)二乙烷磺酰氟化物(10-3)。在2当量ESF存在时二氯甲烷(0.33M)中的反应。粗产物通过柱层析(95:5至7:3己烷:EtOAc)进行纯化以获得11-4黄色油(1.6g, 产率99%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, $J=1.9, 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.37 (dd, $J=3.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 6.28 (dd, $J=3.2, 0.7\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.53 (td, $J=6.9, 3.6\text{Hz}$, 4H), 3.16 (td, $J=7.0, 1.2\text{Hz}$, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 149.9, 143.1, 110.7, 110.1, 49.6, 49.4 (d, $J=11.1\text{Hz}$), 47.9; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) $\delta+57.9$; R_f (7:3 己烷:EtOAc) : 0.47; ESI-MS (m/z) : 340 [MNa] $^+$ 。

[0362] 2-((4-(2-氧代哌啶-1-基)苯基)氨基)乙烷磺酰基氟化物(10-5)。在DMF(0.38g 底物, 2mmol)和ESF(0.2mL, 1.1当量)。在50°C下搅动该反应混合物过夜, 通过LC-MS监测。之后, 通过旋转蒸发仪浓缩反应混合物, 粗产物通过柱层析纯化, 获得米黄色固体(570mg, 产率95%)。 mp 188-189°C。 R_f (EtOAc) : 0.2。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.08 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 6.61 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 5.96 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H), 4.07 (dd, $J=12, 4\text{Hz}$, 2H), 3.59 (dd, $J=12, 4\text{Hz}$, 2H), 3.47 (t, $J=4\text{Hz}$, 2H), 2.31 (t, $J=4\text{Hz}$, 2H), 1.80 (m, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 168.6, 145.5, 133.3, 127.1, 112.1, 51.3, 49.7 (d, $J=10\text{Hz}$), 37.6, 32.5, 23.1, 21.0; ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta+58.4$; ESI-MS (m/z) : 301 [MH] $^+$ 。

[0363] 2-(1-((1S, 2S)-2-羟基环己基)-2-(4-甲基苯甲酰)-胍基)乙烷磺酰基氟化物(10-6)。在THF中与底物(0.5g, 2mmol)和ESF(0.2mL, 1.1当量)的反应提供白色晶体固体(mp 174-176°C), 产率是定量的(0.712g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 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, $J=11.0, 9.4, 4.6\text{Hz}$, 1H), 2.66 (ddd, $J=11.4, 9.3, 3.6\text{Hz}$, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.91 (d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.40-1.13 (m, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 168.4, 143.5, 129.7, 129.1, 127.3, 72.0, 70.4, 49.9 (d, $J=15.3\text{Hz}$), 49.8, 33.0, 25.0, 24.2, 24.1, 21.7; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) $\delta+56.8$; ESI-MS (m/z) : 359 [MH] $^+$ 。

[0364] 4-(3-羧基-1-环丙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-7-基)-1-(2-(氟磺酰基)乙基)哌嗪-1-离子氯化物

[0365] (10-7) [4-(3-Carboxy-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinolin-7-yl)-1-(2-(fluorosulfonyl)ethyl)piperazin-1-ium chloride(10-7)]。起始材料(盐酸盐)在DMF(在底物中浓度为0.5M)中的悬浮液用4当量ESF处理, 反应混合物在50°C搅动过夜。通过过滤收集白色沉淀产物, 用己烷洗涤, 并干燥(4.2g, 产率88%)。 ^1H NMR (400MHz, TFA- d_4) δ 9.35 (s, 1H), 8.28 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=4\text{Hz}$, 1H), 4.34-4.29 (m, 4H), 4.14-4.11 (m, 3H), 4.04 (t, $J=8\text{Hz}$, 2H), 3.91 (t, $J=12\text{Hz}$, 2H), 3.69 (t, $J=12\text{Hz}$, 2H), 1.69 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H), 1.44 (d, $J=4\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (151MHz, $\text{DMSO}-d_6$ with Py- d_5) δ 176.5, 166.1, 153.1 (d, $J=250.0\text{Hz}$), 147.8, 145.0 (d, $J=10.1\text{Hz}$), 139.0, 118.8 (d, $J=7.8\text{Hz}$), 111.0 (d, $J=22.7\text{Hz}$), 106.9, 106.3 (d, $J=3.2\text{Hz}$), 51.7, 50.9, 49.2 (d, $J=4.6\text{Hz}$), 48.1 (d, $J=$

11.5Hz), 35.7, 7.5; ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6 和Py- d_5) δ +59.3, -121.4; ESI-MS (m/z): 442 [MH] $^+$ 。

[0366] 2-(4-(2-氯二苯并[b,f][1,4]噁杂-11-基)哌嗪-1-基)乙烷磺酰基氟化物(10-8)。起始胺(314mg, 1mmol)和ESF(0.1mL, 1.1当量)在二氯甲烷中的反应,产生白色固体产物(420mg, 定量产率)。mp 158-159 $^{\circ}\text{C}$ 。 ^1H NMR(400MHz, 丙酮- d_6) δ 7.57 (dd, J=8, 4Hz, 1H), 7.46 (d, J=4Hz, 1H), 7.37 (d, J=8Hz, 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}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 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=15Hz), 47.2; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +57.5; ESI-MS (m/z): 424 [MH] $^+$ 。

[0367] 2-(2-甲基-4-硝基-1H-咪唑基-1-基)乙烷磺酰基氟化物(10-9)。在THF中,起始咪唑(38mg, 0.3mmol)和ESF(0.03mL, 1.1当量)的反应提供白色晶体固体。通过快速柱层析进行进一步纯化,提供所需产物(65mg, 91%产率)。mp 164-165 $^{\circ}\text{C}$ 。 R_f (EtOAc): 0.60; ^1H NMR (400MHz, 丙酮- d_6) δ 8.23 (s, 1H), 4.81 (t, J=8Hz, 2H), 4.53 (q, J=8Hz, 2H), 2.50 (s, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, 丙酮- d_6) δ 206.3, 146.3, 121.7, 50.6 (d, J=16.2Hz), 41.7, 12.9; ^{19}F NMR (376MHz, 丙酮- d_6) δ +56.8; ESI-MS (m/z): 238 [MH] $^+$ 。

[0368] 部分C: ESF与磺酰胺类物质和醇反应的一般程序。起始材料(1当量)和三苯基膦(0.1当量)溶于二氯甲烷中(在底物中的浓度为0.33M)并用ESF(1-2.5当量)处理。在室温下,搅动该反应混合物过夜,视情况通过LC-MS、GC-MS或TLC监测。完成后,二氯甲烷和过量的ESF通过旋转蒸发器除去,粗产物通过色谱在短硅胶柱上纯化。

[0369] 获得白色固体2-(4-甲基-N-(丙基-2-炔基-1-基)苯磺酰胺基)乙烷磺酰基氟化物(10-10) (251mg, 78%产率)。 R_f (5:1己烷:EtOAc): 0.25; mp 125-126 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.5Hz, 2H), 4.15 (d, J=2.5Hz, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.71-3.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.19 (t, J=2.5Hz, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 144.8, 134.5, 130.1, 127.9, 76.2, 75.0, 50.4 (d, J=16.0Hz), 41.9, 38.8, 21.8; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 55.9; ESI-MS (m/z): 320 [MH] $^+$ 。

[0370] 获得白色固体2,2'-(((4-(3-苯基-5-(三氟甲基)-1H-吡唑-1-基)苯基)磺酰基)脲二基)-二乙烷磺酰基氟化物(10-11) (175mg, 60%产率)。 R_f (5:1己烷:EtOAc): 0.21; mp 135-137 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 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}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 145.4, 144.8 (d, J=38.3Hz), 143.9, 135.7, 130.0, 129.4, 129.0, 128.8, 128.6, 117.4 (d, J=336.3Hz), 107.2, 50.7, 50.6 (d, J=16.1Hz), 45.6; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +59.4, -62.8; ESI-MS (m/z): 588 [MH] $^+$ 。

[0371] 分离无色油2-(丙基-2-炔基-1-基氧)乙烷磺酰基氟化物(10-12) (2g, 60%产率)。因为产物是容易挥发的,温和的进行旋转蒸发去除EtOAc,留下少量溶剂在样品中。 R_f (7:3己烷:EtOAc): 0.43。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.20 (d, J=4Hz, 2H), 4.00 (dt, J=4, 8Hz, 2H), 3.66 (m, 2H), 2.51 (t, J=4Hz, 1H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 78.3, 75.9, 62.5, 58.6, 51.0 (d, J=17.2Hz); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +58.5。 EI-MS (m/z): 166 [M] $^+$ 。

[0372] 部分D: 2,2'-((3-乙炔基苯基)脲二基)二乙烷磺酰基氟化物(10-13)。(由Hyatt

et al. J. Org. Chem., 1979, 44, 3847-3858调整) 将ESF (1.8mL, 20mmol) 加入苯胺 (1.17g, 10mmol) 冰醋酸 (3mL) 溶液, 反应混合物在50°C下搅动24小时。完成后, 粗产物通过过滤分离, 用己烷洗涤, 从CCl₄-CH₂Cl₂重结晶。获得的所需产物为浅棕色晶体 (2.94g, 产率87%)。mp 98-100°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.85-6.82 (m, 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 4.01 (t, J=6.4Hz, 4H), 3.67-3.59 (m, 4H), 3.10 (s, 1H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 144.0, 130.5, 124.3, 124.2, 117.6, 115.0, 83.3, 78.0, 48.3 (d, J=14.4Hz), 46.8; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ +57.2; ESI-MS (m/z): 338 [MH]⁺。

[0373] 部分E: 2-(萘乙酰胺-2-基氧)乙烷磺酰氟化物 (10-14)。2-萘酚 (0.29g; 2mmol) 溶于THF (2mL) 中, 用ESF (0.2mL, 1.1mmol) 处理, 然后添加四丁铵氟化物 (0.2mL的1M THF溶液, 10mol%)。在室温下, 搅动该反应混合物48小时。在通过旋转蒸发除去溶剂后, 粗产物通过柱层析 (95:5己烷:EtOAc) 纯化, 提供白色固体产物 (0.42g, 81%产率)。mp 70-72°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.74 (m, 3H), 7.50 (t, J=8Hz, 1H), 7.41 (t, J=8Hz, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 4.54 (m, 2H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 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=17.1Hz); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ +59.1; GC-MS (t_R): 6.56min; EI-MS (m/z): 254 [M]⁺。

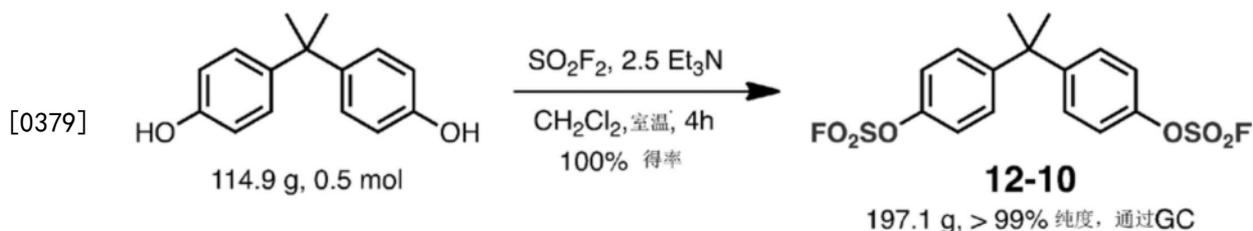
[0374] 部分F: ESF与1,3二羰基化合物反应的一般程序。起始化合物 (1当量) 和喹啉 (0.1当量) 溶于二氯甲烷中 (在底物中的浓度为0.33M) 并用ESF (1.1当量) 处理。在室温下, 搅动该反应混合物几小时, 视情况通过LC-MS、GC-MS或TLC监测转化。完成后, 二氯甲烷和过量的ESF通过旋转蒸发仪除去, 粗产物通过短柱色谱纯化 (9:1至6:4己烷:EtOAc)。

[0375] 获得白色固体2-(1-乙酰-2-氧代环戊基)乙烷磺酰基氟化物 (10-15) (2.23g, 95%产率)。mp 76-78°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 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, 6.5Hz, 1H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 215.3, 203.5, 65.7, 46.7 (d, J=18.2Hz), 38.4, 32.6, 26.9, 26.5, 19.7; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ +51.8; R_f (7:3己烷:EtOAc): 0.29; EI-MS (m/z): 194 [M-COMe]⁺, 236 [M]⁺。

[0376] 获得白色固体乙基1-(2-(氟磺酰)乙基)-2-氧代环戊烷-羧酸盐 (10-16) (2.4g, 88%产率)。mp 36-38.5°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.17 (qq, J=7.2, 3.6Hz, 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=7.1Hz, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 213.9, 170.6, 62.2, 57.5, 46.9 (d, J=17.6Hz), 38.0, 34.9, 27.3, 19.7, 14.1; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ +51.4; R_f (7:3己烷:EtOAc): 0.50; EI-MS (m/z): 266 [M]⁺。

[0377] 获得稠状黄色油3-氰基-4-氧代-4-(哌啶-1-基)丁烷-1-磺酰基氟化物 (10-17) (2.0g, 76%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.96 (t, J=8Hz, 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); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 160.5, 115.8, 47.8 (d, J=18.1Hz), 47.1, 44.0, 31.8, 25.7, 25.2, 23.9, 23.4; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ +53.7; R_f (7:3己烷:EtOAc): 0.29; EI-MS (m/z): 262 [M]⁺。

[0378] 实例1(J)。用气态SO₂F₂通过方便的程序制备芳基氟代硫酸盐。



[0380] 部分A.代表程序使用三乙胺作为碱:丙烷-2,2-二基双(4,1-亚苯基)二氟磺酸盐(12-10)。2L单颈圆底烧瓶装有双酚A(114.9g,0.5mol),二氯甲烷(1L)和Et₃N(174mL,1.25mol,2.5当量)。混合物在室温下搅动10min。然后用隔膜将反应锥形瓶密封,用温和真空除去溶液上的空气,通过针头从填充气体的气球中引入SO₂F₂气体(磺酰氟化物,VIKANE)。对于大规模的这种反应,从气球中耗尽磺酰氟化物是容易观察到的,需要时刻通过新气球引入更多试剂。对于小规模反应,SO₂F₂是过量的。这些反应可容易的通过TLC跟踪。

[0381] 在室温下,剧烈搅动该反应混合物2-4小时,通过GC-MS和TLC监测。完成后,通过旋转蒸发除去溶剂,残余物溶解在EtOAc(1L)中。溶液用1N HCl(2x500mL)和卤水(2x500mL)洗涤。有机相在无水Na₂SO₄上干燥并浓缩。获得的固体在高度真空中在60°C下干燥过夜,提供白色晶体固体的所需化合物,产率是定量的(197.1g,100%产率)。mp 48-49°C。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.34-7.32(m,2H),7.28-7.26(m,2H),1.72(s,3H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ150.4,148.2,128.7,120.5,42.9,28.4,30.7;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+37.0;GC-MS(t_R):392。

[0382] 分离苯基氟代磺酸盐(12-1),其为一种无色油,产率94%(1.65g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.51-7.47(m,2H),7.43-7.41(m,1H),7.36-7.34(2H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ150.1,130.4,128.6,120.8;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+37.0;GC-MS(t_R):3.85min;EI-MS(m/z):176[M]⁺。

[0383] 分离浅棕色固体3-乙酰胺基苯基氟代磺酸盐(12-2)(mp 113-114°C)产率99%(2.3g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.45(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);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ169.4,150.1,139.9,130.4,119.5,116.1,112.5,24.3;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+37.4;GC-MS(t_R):6.0min;EI-MS(m/z):233[M]⁺。

[0384] 分离白色固体(1,1'-二苯基)-4-基氟代磺酸盐(12-3)(mp 89-90°C)产率99%(5.0g)。¹H NMR:(400MHz,CDCl₃) δ7.70-7.66(m,2H),7.60-7.57(m,2H),7.52-7.47(m,2H),7.45-7.41(m,3H);¹³C NMR:(101MHz,CDCl₃) δ149.4,141.9,139.2,129.0,128.1,127.2,121.1;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+37.1;GC-MS(t_R):5.9min;EI-MS(m/z):252[M]⁺。

[0385] 分离4-硝基苯基氟代磺酸盐(12-4),其为一种黄色油,产率95%(4.2g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.37(dd,J=7.2Hz,2.4Hz,2H),7.55(m,2H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ153.3,147.3,126.1,122.1;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+38.9;GC-MS(t_R):4.9min;EI-MS(m/z):221[M]⁺。

[0386] 根据一般程序F17使用3当量Et₃N分离4-氨基苯基氟代磺酸盐(12-5),其为棕色固体(mp41-42°C),产率91%(8.0g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.08(d,J=8.5Hz,1H),6.65(d,J=8.7Hz,1H),3.87(br s,1H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ146.9,142.1,121.8,115.6,115.5;¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ+35.5;GC-MS(t_R):5.0min;EI-MS(m/z):191[M]⁺。

[0387] 分离2-异丙基-5-甲基苯基氟代磺酸盐(12-6),其作为一种无色油,产率99%(2.4g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.29(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); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ147.8, 137.8, 137.4, 129.6, 127.6, 120.9, 26.7, 23.1, 20.8; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ+38.9; GC-MS(t_R): 4.6min; EI-MS(m/z): 232[M]⁺。

[0388] 分离3-甲氧基苯基氟代磺酸盐(12-7),其作为一种无色油,产率91%(0.4g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.36(m, 1H), 6.96-6.92(m, 2H), 6.86(m, 1H), 3.83(s, 3H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ161.0, 150.8, 130.8, 114.5, 112.7, 107.0, 55.8; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ+37.2; GC-MS(t_R): 4.5min; EI-MS(m/z): 206[M]⁺。

[0389] 分离出灰白色固体萘乙酰胺-2-基氟代磺酸盐(12-8)(mp 34-35°C)产率98%(22.13g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.95(d, J=9.1Hz, 1H), 7.93-7.87(m, 2H), 7.82(d, J=2.6Hz, 1H), 7.64-7.54(m, 2H), 7.44(ddd, J=9.0, 2.5, 0.9Hz, 1H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ147.7, 133.5, 132.6, 131.0, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, 119.1, 119.0; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ37.2; GC(t_R): 5.4min; EI-MS(m/z): 226[M]⁺。

[0390] 分离浅棕色固体1,4-亚苯基二氟代磺酸盐(12-9)(mp 92-93°C)产率92%(5.1g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.21(s, 4H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ142.6, 125.3, 111.7; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ+40.6; GC-MS(t_R): 4.7min; EI-MS(m/z): 274[M]⁺。

[0391] 分离白色固体(E)-己-3-烯-3,4-二基双(4,1-亚苯基)二氟磺酸盐(12-11)(mp 122-123°C)产率95%(0.8g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.38-7.36(m, 2H), 7.33-7.30(m, 2H), 2.12(q, J=7.6Hz, 2H), 0.78(t, J=7.6Hz, 3H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ148.7, 142.6, 138.7, 130.5, 120.6, 28.4, 13.1; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ+37.0; GC-MS(t_R): 7.5min; EI-MS(m/z): 432[M]⁺。

[0392] 分离灰色固体(E)-2-((2-氟代次硫酸基苯亚甲基)氨基)苯氟磺酸盐(12-12)(mp 78-79°C)产率95%(1.8g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.79(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); ¹³C NMR(100MHz, CDCl₃) δ155.3, 149.8, 143.6, 143.4, 133.7, 129.7, 129.6, 129.2, 127.9, 122.1, 121.5, 120.2; ¹⁹F NMR(375MHz, CDCl₃) δ40.0, 38.4; GC-MS(t_R): 6.9min; EI-MS(m/z): 377[M]⁺。

[0393] 分离白色固体(3-氧代-1,3-二氢异苯并呋喃基-1,1-二基)双(4,1-亚苯基)二氟磺酸盐(12-13)(mp 89-91°C)产率94%(11.3g)。¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δ7.98(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); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ168.5, 150.2, 149.9, 140.9, 134.8, 130.2, 129.2, 126.6, 125.2, 123.8, 121.3, 89.5; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ+37.7; GC-MS(t_R): 9.9min; EI-MS(m/z): 482[M]⁺。

[0394] 分离白色固体乙烷-1,1,1-三基三(苯-4,1-二基)三氟磺酸盐(12-14)(mp 94-95°C),产率定量(5.6g)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.33-7.30(m, 6H), 7.21-7.18(m, 6H), 2.23(s, 3H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ148.6, 148.0, 130.4, 120.8, 52.0, 30.8; ¹⁹F NMR: (376MHz, CDCl₃) δ+37.4; GC-MS(t_R): 9.3min; EI-MS(m/z): 454[M-OSO₂F]⁺。

[0395] 分离稠无色凝胶(8R, 9S, 13S, 14S, 17R)-17-乙炔基-17-羟基-13-甲基-7,8,9,11,

12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊[a]菲-3-基氟磺酸盐(12-15)产率96%(0.8g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.36(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); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ147.9, 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; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ+36.8; GC-MS(t_R): 8.5min; EI-MS(m/z): 378[M]⁺。

[0396] 分离稠黄色油3-(二苯基磷酰基)苯基氟磺酸盐(12-16),产率97%(3.7g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.72-7.65(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); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ145.0, 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=5.3Hz), 124.4(d, J=3.2Hz); ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ38.0; R_f(EtOAc): 0.6; ESI-MS(m/z): 377[MH]⁺。

[0397] 根据一般程序F17使用2当量DIPEA分离淡黄色固体5-氯喹啉基-8-基氟代磺酸盐(12-17), (mp 105-107°C), 产率99%(6.5g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.09(dd, J=4.1, 1.6Hz, 1H), 8.60(dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.72-7.61(m, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ152.4, 144.8, 141.0, 133.4, 132.1, 127.9, 125.9, 123.6, 121.4; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ40.5; R_f(7:3己烷:EtOAc): 0.67; GC(t_R): 5.98min; EI-MS(m/z): 261[M]⁺。

[0398] 分离出灰白色固体2-氧代-2H-色满-7-基氟代磺酸盐(12-18) (mp 121-124°C) 产率98%(11.9g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.73(dd, J=9.7, 0.6Hz, 1H), 7.62(d, J=8.6Hz, 1H), 7.35(d, J=2.3Hz, 1H), 7.29(ddd, J=8.5, 2.4, 0.9Hz, 1H), 6.50(d, J=9.7Hz, 1H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ159.3, 154.8, 151.3, 142.2, 129.8, 119.1, 118.1, 117.3, 110.4; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ38.8; GC(t_R): 5.94min; EI-MS(m/z): 244[M]⁺。

[0399] 分离白色固体4-(2-氨基-2-氧乙基)苯基氟代磺酸盐(12-19) (mp 109-110°C) 产率96%(11.22g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.38(d, J=8.6Hz, 2H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 6.18(br s, 1H), 5.70(br s, 1H), 3.58(s, 2H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ172.9, 149.3, 135.7, 131.5, 121.4, 42.2; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ37.2; ESI-MS(m/z): 234[MH]⁺。

[0400] 根据一般程序使用4当量三乙胺分离稠状无色油(静置固化)2-(2H-苯并[d][1,2,3]三唑-2-基)-4-甲基苯基氟磺酸盐(12-20), 产率98%(4.54g)。通过硅胶柱层析(5-20% EtOAc己烷溶液)进一步纯化。mp 63-64°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ8.04(d, J=2.1Hz, 1H), 7.98-7.92(m, 2H), 7.50-7.42(m, 3H), 7.35(dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 2.49(s, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ145.3, 140.4, 139.6, 132.5, 131.2, 127.9, 127.0, 123.0, 118.7, 21.1; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ42.4; R_f(9:1己烷:EtOAc): 0.44; ESI-MS(m/z): 308[MH]⁺。

[0401] 苯并[d][1,3]二氧基-5-基氟磺酸盐(12-21), 其为一种无色油, 产率88%(9.68g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.83-6.80(m, 3H), 6.05(s, 2H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ148.7, 147.8, 144.2, 114.2, 108.4, 103.1, 102.7; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ36.1; R_f(9:1己烷:EtOAc): 0.54; GC(t_R): 4.82min; EI-MS(m/z): 220[M]⁺。

[0402] 分离6-甲基吡啶-3-基氟磺酸盐(12-22), 其为一种无色针状物, 产率78%(2.97g)。粗产物通过EtOAc(50mL×2)提取纯化; 用NaHCO₃(35mL), 卤水(10mL)洗涤, 然后通

过短柱(SiO₂;30%EtOAc己烷溶液)过滤。mp 33-34.5℃; ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.52(d,J=2.9Hz,1H),7.57(dd,J=8.6,2.6Hz,2H),7.27(d,J=8.6Hz,1H),2.60(s,3H); ¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ159.5,145.4,141.8,128.8,124.5,24.1; ¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ37.4; R_f(7:3己烷:EtOAc):0.46;ESI-MS(m/z):192[M]⁺。

[0403] 分离5-甲酰基-2-甲氧基苯基氟代磺酸盐(12-23),其作为一种黄色油,产率98%(4.25g)。粗产物通过快速柱层析(SiO₂;30%EtOAc己烷溶液)纯化。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.84(s,1H),7.87(dd,J=8.5,2.0Hz,1H),7.81(dd,J=2.0,1.2Hz,1H),7.18(d,J=8.5Hz,1H),3.98(s,3H); ¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ189.1,156.0,139.2,132.4,129.9,122.7,113.4,56.7; ¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ40.1; R_f(7:3己烷:EtOAc):0.41;GC(t_R):5.4min;EI-MS(m/z):234[M]⁺。

[0404] 分离黄色固体4-甲酰基-2-甲氧基苯基氟代磺酸盐(12-24)(mp 45-49℃)产率97%(45.37g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ9.94(s,1H),7.70-7.34(m,3H),3.96(s,3H); ¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ190.4,152.0,142.7,137.1,123.9,123.2,112.2,56.5; ¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ40.4; R_f(9:1己烷:EtOAc):0.36;GC(t_R):5.2min;EI-MS(m/z):234[M]⁺。

[0405] 分离4-丙烯基-2-甲氧基苯基氟代磺酸盐(12-25),其作为一种无色油,产率97%(119.56g)。粗产物通过二氧化硅短板(10%EtOAc己烷溶液)过滤纯化,以除去棕色杂质。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.23(dd,J=8.3,1.3Hz,1H),6.90(d,J=2.0Hz,1H),6.83(ddt,J=8.3,2.0,0.6Hz,1H),6.02-5.91(m,1H),5.16(td,J=1.5,0.9Hz,1H),5.15-5.11(m,1H),3.90(s,3H),3.43-3.40(m,2H); ¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ151.0,142.4,137.4,136.3,122.1,120.9,116.9,113.7,56.1,40.1; ¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ38.9; R_f(9:1己烷:EtOAc):0.64;GC(t_R):5.3min;EI-MS(m/z):246[M]⁺。

[0406] 使用4当量三乙胺制备苯基氟磺酸盐,然后通过硅胶塞短过滤,提供所需无色液体产物,产率85%(0.68g)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.97-6.94(m,2H),2.39-2.36(m,6H),2.32(s,3H); ¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ146.9,138.2,130.5,129.2,20.7,16.5; ¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ42.4; R_f(95:5己烷:EtOAc):0.72;GC(t_R):4.6min;EI-MS(m/z):218[M]⁺。

[0407] 获得无色结晶固体邻苯二酚环硫酸盐(12-27)(1.6g,产率92%)。mp 33-35.5℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.23-7.18(m,4H); ¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ142.6,125.3,111.7; GC-MS(t_R):4.4min;EI-MS(m/z):172[M]⁺。

[0408] 7,7,7',7'-四甲基-6,6',7,7'-四氢-5,5'-螺环双[茚并[5,6-d][1,3,2]二氧噻吩]2,2,2',2'-四氧化物(12-28)。使用6当量处于二氯甲烷溶剂中的Et₃N(在底物中的浓度为0.25M)进行上述程序。粗产物悬浮在少量己烷中(溶解棕色杂质),通过过滤分离白色结晶固体12-28(15.27g)。浓缩母液(3.18g)后获得第二批产物,总计18.55g,产率80%。mp 223-225℃。R_f(9:1己烷:EtOAc)0.54。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.02(s,2H),6.62(s,2H),2.32(dd,J=90.4,13.3Hz,4H),1.41(s,6H),1.35(s,6H); ¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ149.45,146.07,142.40,142.14,107.79,106.06,58.81,58.31,44.24,31.70,30.20。

[0409] 3-(邻甲苯基)甲萘酚[2,3-e][1,2,3]氧噻吩-4(3H)-酮2,2-二氧化物(12-29)。用3.5当量的Et₃N进行上述程序。粗产物悬浮于少量二氯甲烷并过滤。收集白色固体粗产物并干燥(2.81g,78%产率)。mp 203-204℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.81(s,1H),8.08-8.05(m,1H),7.96-7.93(m,1H),7.81(s,1H),7.74(ddd,J=8.3,6.9,1.3Hz,1H),7.64(ddd,J=8.2,

6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 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] $^+$ 。

[0410] II. 双相反应条件的代表程序。3,5-双(氟磺酸盐)苯甲酸(12-30)。3,5-二羟基苯甲酸(0.77 g, 5 mmol)溶于3:2二氯甲烷:水混合物(0.5 M)中。添加二异丙基乙胺(4.5 mL, 25 mmol),用隔膜密封反应锥形瓶,排空空气,并引入装满 SO_2F_2 的气球。反应混合物在 SO_2F_2 气氛下在室温下剧烈搅动过夜。完成后,通过旋转蒸发除去挥发物,残留物进行酸化并用二氯甲烷提取。获得所需的白色固体产物(1.45 g, 91%产率)。mp 127-128 $^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.8 (br s, 1H), 8.19 (d, J=2.3 Hz, 2H), 7.68 (t, J=2.3 Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 150.1, 133.8, 123.3, 120.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ +39.1; ESI-MS (m/z): 317 [M] $^-$ 。

[0411] (4R, 4aS, 7aR, 12bS) -3-(环丙烷甲基)-4a-羟基-7-氧代-2,3,4,4a,5,6,7,7a-八氢-1H-4,12-甲烷苯并呋喃并[3,2-e]异喹啉-9-基氟磺酸盐(12-31)。用上述程序一开始用环丙甲羟二羟吗啡酮-HCl盐二水合物(50 mg, 0.12 mmol)和3当量 Et_3N 置于1:1 CH_2Cl_2 :水中(0.1 M)。mp 135-138 $^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) 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); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) 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; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ 38.3; ESI-MS (m/z): 424 [MH] $^+$ 。

[0412] (S) -2-叠氨基-3-(4-((氟磺酰)氧基)苯基)丙酸(12-32)。上述程序一开始用(S) -2-叠氨基-3-(4-((氟磺酰)氧基)苯基)丙酸的二环己基胺盐和2当量 Et_3N 。获得的产物为黄色油(0.65 g, 产率89%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174.4, 149.2, 136.7, 131.3, 121.1, 62.6, 36.5; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ +37.2; ESI-MS (m/z): 262 [(M-N $_2$)H] $^+$, 312 [(M+Na)] $^+$ 。

[0413] (E) -2-((4-((氟磺酰基)氧基)苯基)二氮烯基)苯甲酸(12-33)。用2当量的 Et_3N 进行上述程序。粗产物通过硅胶快速过滤纯化,用50%EtOAc己烷溶液洗去杂质,用70%EtOAc己烷溶液洗脱产物。 R_f (1:1己烷:EtOAc) 0.19。获得橘黄色固体产物(7.16 g, 88%产率)。mp 101-102 $^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 152.4, 151.0, 149.7, 134.0, 133.4, 133.2, 127.7, 125.5, 122.6, 116.3; ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ 38.5; ESI-MS (m/z): 262 [M-H]。

[0414] 4-(5-巯基-4,5-二氢-1H-四唑-1-基)苯基氟硫酸盐(12-34)。用1.2当量的 Et_3N 进行上述程序。获得的产物为粉红色固体(6.29 g, 产率98%)。mp 130-131 $^\circ\text{C}$ (dec.)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18-8.12 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 149.3,

134.2, 126.9, 126.5, 122.4; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 39.8; ESI-MS (m/z): 277 $[\text{MH}]^+$ 。

[0415] 2-氧基-7-(((2S, 3R, 4S, 5S, 6R)-3, 4, 5-三羟基-6-(羟甲基)四氢-2H-吡喃-2-基)氧)-2H-色满-6-基氟硫酸盐 (12-35)。上述程序一开始用七叶苷水合物 (540mg, 1.5mmol) 和约10.6当量 Et_3N (分两部分添加) 置于 CH_2Cl_2 : 水 (9mL:6mL, 在底物中的总浓度为0.1M)。粗产物通过柱层析在硅胶上 [99:1-97:3 CH_3CN : 水, R_f (95:5 CH_3CN : 水) 0.49] 纯化。在旋转蒸发乙腈溶液后, 获得白色固体所需产物 (469mg, 74% 产率)。mp 145-147°C。 ^{19}F NMR 表明存在两周构型异构物的混合物, 比例为9:1。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 41.4 (主要的), 38.5 (较少的); ^1H NMR (主要异构物) (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.55 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.16 (d, $J=9.7\text{Hz}$, 1H), 4.91 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 4.67 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.63 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.61 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 4.12 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 3.27 (ddd, $J=11.7, 5.5, 2.1\text{Hz}$, 1H), 3.05 (dt, $J=11.6, 5.8\text{Hz}$, 1H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 1H); ^{13}C NMR (主要异构体) (126MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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 $[\text{MH}]^+$ 。

[0416] III. 用NaH作为碱的代表程序。三甲基苯基氟代硫酸盐 (12-26) :

[0417] 起始三甲基苯基苯酚 (2.89g, 21mmol) 溶于干THF中, 并且在惰性气氛和0°C下, 添加NaH (1.26g 60%的悬浮液 (在矿物油中), 31.5mmol, 1.5当量)。反应混合物加热至室温并搅动15-30min。在 H_2 演化中止后, 混合物冷却至0°C, 移除惰性气体进气口, 制造低真空环境, 并从气球引入 SO_2F_2 气体, 剧烈搅动。在保持0°C 15min后, 加热反应混合物至室温。在1小时后, GC-MS显示97%转化成氟代硫酸盐, 起始酚的残余量和少量二硫酸盐 (少于1%)。反应混合物不隔绝空气, 用1N HCl (约35mL) 淬灭直至pH达到3-4, 用EtOAc (2x 50mL) 提取, 用卤水洗涤, 并在 MgSO_4 中干燥和浓缩。粗产物通过短柱层析进一步纯化, 以提供无色油 (4.37g, 94% 产率)。 R_f (95:5己烷:EtOAc) 0.72。

[0418] (+)- α -生育酚氟代硫酸盐 (12-36)。(+) - α -生育酚根据 Isso, B.; Ryan, D. Eur. J. Lipid Sci. Technol 2012, 114, 927-932 的文献程序从市售的 (+)- α -生育酚和植物油混合物中提取。维生素E/油混合物 (20g, 约60% 维生素E) 溶于己烷 (40mL) 中。加入20mL 乙腈和20mL 甲醇的混合物, 将获得的混合物涡旋1min, 然后允许静置5min以进行分离。分离顶层的乙腈-甲醇层, 用己烷洗涤并浓缩, 提供13.4g (+)- α -生育酚 (回收率77%)。 R_f (95:5己烷:EtOAc) 0.56。

[0419] 在经历上述 SO_2F_2 反应程序后, 粗 (+)- α -生育酚氟代硫酸盐通过柱层析 (100:0 to 95:5己烷:Et₂O) 纯化。 R_f (95:5己烷:EtOAc) 0.90。获得的产物为稠状无色油 (9.82g, 产率82%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.62 (t, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.83 (ddt, $J=35.5, 13.2, 6.8\text{Hz}$, 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); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) 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; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 40.8; 分析计算 (Anal. Calcd.) $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{FO}_4\text{S}$: C, 67.93; H, 9.63; F, 3.71。发现 (Found): C, 67.73; H, 9.56; F, 3.72。

[0420] 2,5-二甲基-4(吗啉代甲基)苯基氟代硫酸盐 (12-37)。在上述程序中, 使用3当量NaH和2,5-二甲基-4(吗啉代甲基)苯酚-HCl水合物作为起始材料。柱层析 (9:1至7:3己烷:

EtOAc) 提供所需白色固体产物 (2.4g, 54% 产率)。mp 93.5-95.5°C。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 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); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 147.9, 137.7, 136.8, 133.4, 127.1, 122.4, 67.2, 60.6, 53.8, 19.0, 15.7; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 38.4; ESI-MS (m/z): 304 [MH]⁺。

[0421] IV. 用 DBU 作为碱的代表程序。二萘并 [2,1-d:1',2'-f] [1,3,2] dioxathiepine 4, 4-二氧化物 (12-38)。联萘酚 (1.0g, 3.5mmol) 溶于乙腈 (35mL, 在底物中浓度 0.1M)。反应锥形瓶用隔膜封闭, 排出空气, 引入装有 SO₂F₂ 气体的气球, 然后用注射器添加 DBU (1.1mL, 7.2mmol, 2.05 当量)。在室温和 SO₂F₂ 气氛下, 剧烈搅动该反应混合物几小时, 通过 GC-MS 和 TLC 监测。完成后, 反应用 EtOAc (50mL) 稀释, 用 1N HCl (2x 25mL) 和卤水 (10mL) 洗涤, 在 MgSO₄ 中干燥, 并浓缩。获得的所需产物为白色固体 (1.21g, 定量)。mp 198-199°C。R_f (7:3 己烷:EtOAc) 0.33。GC-MS (t_R): 9.6min; EI-MS (m/z): 348 [M]⁺。NMR 谱与之前 Koy, C.; Michalik, M.; Oehme, G.; Alm, J.; Kempe, R. Sulfur Letters, 1998, 21 (2), 75-88 报道的匹配。

[0422] 实例 1 (K)。通过甲硅烷基-氟化物置换的氟代硫酸盐和硫酸盐。

[0423] 部分 A。在 DBU 存在下, 从甲硅烷基化酚和磺酰氟化物气体合成氟代硫酸盐的代表程序。4-(甲胺基) 苯基氟代磺酸盐 (13A-1)。TBS 保护的酚 (2.4g, 10.15mmol) 溶于干乙腈 (20mL, 在底物中浓度 0.5M)。反应锥形瓶用隔膜封闭, 排出空气, 引入装有 SO₂F₂ 气体的气球, 然后用注射器注射 DBU (145μL, 1mmol)。在室温下, 剧烈搅动该反应混合物几小时, 通过 GC-MS 或 LC-MS 监测。完成后, 反应用 1N HCl (50mL) 淬灭并用 EtOAc (2x 100mL) 提取。有机提取物用卤水 (35mL) 洗涤, 在 MgSO₄ 上干燥, 并浓缩。获得的产物为棕色油, 静置固化 (2.05g, 99% 产率)。mp 37-40°C。R_f (7:3 己烷:EtOAc): 0.55。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.12 (m, 2H), 6.59 (m, 2H), 4.12 (bs, 1H), 2.83 (s, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 148.9, 141.4, 121.6, 112.8, 30.7; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ +35.3; GC (t_R): 5.2min; EI-MS (m/z): 205 [M]⁺。

[0424] 极性非质子溶剂 (乙腈、NMP 和 DMF) 促进转化。也可用非质子溶剂 (二氯甲烷、氯仿、三氟甲苯、THF), 代价是反应时间更长。选择酚甲硅烷基醚基团对反应速率也有显著影响。涉及 TMS 保护的酚的反应通常需要 1-4 小时完成, 而用庞大的 TBS 基团的反应需要 6-8 小时。DBU 催化剂可用 DBN 或 BEMP 取代。

[0425] 苯-1,3,5-三基三氟磺酸盐 (13A-2)。使用溶于 CH₃CN:THF (10mL+10mL) 的 1,3,5-三((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)苯 (1.0g, 2.1mmol) 和 30mol% 的 DBU 产生白色固体。通过柱层析 (9:1 己烷:EtOAc) 获得所需的白色固体化合物 (0.69g, 86% 产率)。mp 96-98°C。R_f (9:1 己烷:EtOAc) 0.62。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 3H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 150.3, 115.7; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 39.5; GC-MS (t_R): 4.9min; EI-MS (m/z): 372 [M]⁺。

[0426] 2,2-二氧化苯并 [d] [1,3,2] 二氧噻吩-4-基氟代磺酸盐 (13A-3)。溶于 CH₃CN (100mL) 中的 1,2,3-三((三甲基硅烷基)氧基)苯 (3.42g, 10mmol) 用 DBU (30mol%, 450μL) 处理, 并将 SO₂F₂ 气体引入在冰浴上冷却至 0°C 的溶液。反应混合物剧烈搅动 4-5 小时, 之后使用 EtOAc 而非醚进行反应后处理。粗产物通过柱层析 (95:5 至 7:3 己烷:EtOAc) 进行纯化以获得所需无色油化合物 (1.9g, 产率 70%)。R_f (7:3 己烷:EtOAc) 0.66。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.29 (m, 1H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ 143.72, 134.49, 132.87, 125.81, 119.03, 112.24; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ 40.2; GC-MS (t_R): 5min; EI-MS (m/z): 270 [M]⁺。

[0427] (S)-叔丁基 (3-(2,2-二氧化苯并 [d] [1,3,2] 二氧噻吩-5-基)-1-(甲氧基(甲基)

氨基)-1-氧丙烷-2-基)氨基甲酸酯(13A-4)。双-TBS保护酚(1.62g, 2.85mmol)吸收至乙腈(20mL)。如上所述,在室温下引入DBU(20mol%; 85 μ L)和SO₂F₂气体,且剧烈搅动该反应混合物18h。粗材料通过硅胶短塞,用己烷:EtOAc(3:1至1:1)洗脱,以获得所需纯无色油产物,静置固化(1.1g, 96%产率)。mp 108-111 $^{\circ}$ C。R_f(3:2己烷:EtOAc)0.41。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 7.04(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.96(d, J=8.5Hz, 1H), 5.49(d, J=8.4Hz, 1H), 4.88-4.80(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.12(s, 3H), 3.01(dd, J=13.7, 5.4Hz, 1H), 2.80(dd, J=13.8, 7.8Hz, 1H), 1.30(s, 9H); ¹³C NMR(126MHz, CDCl₃) 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]⁺。

[0428] 部分B。在DBU存在下,从甲硅烷基化酚和氟代硫酸盐合成硫酸盐的代表程序。甲硅烷基化醚(1当量)溶于乙腈(在底物中浓度为0.1-0.5M)中,添加氟代硫酸盐(1当量),搅动反应混合物几分钟,以获得均相溶液。然后添加DBU(10-30mol%),反应混合物在室温下(除非另有说明)搅动几小时,由LC-MS或TLC监测反应进程。需注意的是,反应锅必须可排放逸出的挥发性甲硅烷基氟化物副产物。完成后,用1N HCl淬灭反应(除非胺官能团存在于底物中),用EtOAc提取,用卤水洗涤,在MgSO₄中干燥,并浓缩。如有需要,粗产物通过柱层析纯化。

[0429] 极性非质子溶剂(乙腈、NMP、DMF)促进转化。当甲硅烷基醚在乙腈中的溶解性较差时,THF可用作共溶剂。酚组分上的甲硅烷基的选择需根据氟代硫酸盐组分的空间特性进行调整。因为具有位阻的氟代硫酸盐需要延长的反应时间和提升的反应温度,使用更稳定的TBS-保护的酚作为耦合部分在此情形下通常提供更完全的转化。反应性更强的氟代硫酸盐与反应性更强的TMS保护酚提供更完全的转化。在反应性氟代硫酸盐与迟钝的TBS保护酚偶联的情形下,可观察到不同数量的氟代硫酸盐自偶联的对称产物。DBU催化剂可用DBN或BEMP取代。

[0430] (8R, 9S, 13S, 14S, 17R)-17-乙炔基-17-羟基-13-甲基-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-十氢-6H-环戊基[a]菲-3-基((R)-2,5,7,8-四甲基-2-((4R,8R)-4,8,12-三甲基三癸基)色满-6-基)硫酸盐(13B-1)。由氟代硫酸盐(493mg, 0.96mmol),乙腈(4mL),TBS-保护类固醇(381 μ L, 0.96mmol),和DBU(30 μ L, 0.19mmol)制备,在80 $^{\circ}$ C搅动过夜。柱层析(9:1至7:3己烷:EtOAc)提供所需白色泡沫产物(0.73g, 产率98%)。R_f(7:3己烷:EtOAc)0.47。¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ 7.33(d, J=8.1Hz, 1H), 7.11(d, J=7.3Hz, 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, 20H), 1.27(s, 6H), 1.20-1.03(m, 6H), 0.95-0.81(m, 12H)。

[0431] 2,5-二甲基-4-(吗啉基甲基)苯基苯硫酸盐(13B-2)。由氟代硫酸盐(883mg, 2.91mmol),乙腈(6mL,在底物中浓度0.5M),三甲基(苯氧基)硅烷(527 μ L, 2.91mmol),和DBU(44 μ L; 0.28mmol)制备,在室温下搅动5h,用饱和NaHCO₃(5mL)淬灭反应。柱层析(9:1至7:3己烷:EtOAc)提供所需无色油产物(0.95g, 产率86%)。R_f(7:3己烷:EtOAc)0.42。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.25(m, 5H), 7.12(s, 1H), 7.06(s, 1H), 3.63(t, J=4.6Hz, 4H), 3.35(s, 2H), 2.37(t, J=4.5Hz, 4H), 2.28(s, 3H), 2.20(s, 3H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ 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]⁺。

[0432] 双(2-氧基-2H-色满-7-基)(丙烷-2,2-二基双(4,1-亚苯基))双(硫酸盐)(15B-3)。由氟代硫酸盐(513mg, 2.1mmol), 乙腈(5mL), TMS-保护双酚A(373mg, 1mmol), 和DBU(30 μ L; 0.2mmol)制备, 在室温下搅动4h。产物直接作为沉淀的白色固体进行分离(过滤并用乙腈洗涤, 0.5g, 产率75%)。mp 169-174 $^{\circ}$ C。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ 7.67(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 7.51(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.20(m, 12H), 6.41(d, $J=9.6\text{Hz}$, 2H), 1.66(s, 6H); ^{13}C NMR(126MHz, CDCl_3) δ 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] $^+$ 。

[0433] (S)-苄基2-氨基-3-(4-(((6-甲基吡啶-3-基)氧基)磺酰基)氧基)苯基)丙酸盐(13B-4)。由氟代硫酸盐(478mg, 2.5mmol), 乙腈(10mL), TBS-白虎酪氨酸衍生物(964mg, 2.5mmol)和DBU(75 μ L, 0.5mmol)制备, 在室温下搅动4h。柱层析(9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$)提供所需黄色油化合物(0.9g, 产率83%)。R_f(9:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$)0.44。 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 8.43(d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.52(dd, $J=8.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.27(m, 6H), 7.20(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.18(m, 3H), 5.12(q, $J=12.2\text{Hz}$, 2H), 3.74(t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.05(dd, $J=13.6, 5.7\text{Hz}$, 1H), 2.90(dd, $J=13.6, 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.57(s, 3H), 1.66(br s, 2H); ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 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] $^+$ 。

[0434] 4-(2-氨基-2-氧乙基)苯基(4-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2-(甲胺基)乙基)-苯基)硫酸盐(13B-5)。由氟代硫酸盐(483mg, 2.07mmol), 乙腈(10mL), TBS-保护苯酚(818mg, 2.07mmol), 和DBU(75 μ L, 0.5mmol)制备, 在室温下搅动过夜。柱层析(反相, 0-60%乙腈水溶液梯度)提供所需的白色固体产物(0.8g, 产率75%)。mp 108-110 $^{\circ}$ C。 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.39(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.34(d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.29(d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.28(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 5.56(d, $J=122.4\text{Hz}$, 2H), 4.85(dd, $J=8.3, 4.0\text{Hz}$, 1H), 3.59(s, 2H), 2.75(dd, $J=12.1, 8.2\text{Hz}$, 1H), 2.64(dd, $J=12.1, 3.9\text{Hz}$, 1H), 2.45(s, 3H), 0.89(s, 9H), 0.05(s, 3H), -0.14(s, 3H); ^{13}C NMR(151MHz, CDCl_3) δ 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] $^+$ 。

[0435] 1,4-亚苯基双(4-烯丙基-2-甲氧基苯基)双(硫酸盐)(13-B6)。氟代硫酸盐(1.23g, 5mmol), 乙腈(5mL), 1,4-双((三甲基甲硅烷基)氧基)苯(636mg, 2.5mmol)和DBU(75 μ L, 0.5mmol)制备, 在50 $^{\circ}$ C搅动5h。粗产物在短柱层析(9:1至8:2己烷:EtOAc)上纯化, 提供白色固体(1.3g, 产率92%)。mp 62-65 $^{\circ}$ C。R_f(9:1己烷:EtOAc)0.22。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.48(s, 4H), 7.20(d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 6.81(s, 2H), 6.78(d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 5.93(ddt, $J=18.1, 9.5, 6.7\text{Hz}$, 2H), 5.13(s, 2H), 5.09(d, $J=4.3\text{Hz}$, 2H), 3.78(s, 6H), 3.38(d, $J=6.7\text{Hz}$, 4H)。 ^{13}C NMR(101MHz, CDCl_3) δ 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] $^+$ 。

[0436] 5-氯喹啉-8-基(4-(甲胺基)苯基)硫酸盐(13-B7)。由氟代硫酸盐(786mg, 3mmol), 乙腈(12mL), TBS-保护苯酚(711mg, 3mmol), 和DBU(90 μ L, 0.6mmol)制备, 在室温下搅动过夜。柱层析(9:1至6:4己烷:EtOAc)提供黄色固体产物(0.7g, 产率61%)。mp 99-100.5 $^{\circ}$ C。R_f(1:1己烷:EtOAc)0.62。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 9.08(dd, $J=4.3, 1.7\text{Hz}$, 1H), 8.58(dd, $J=8.6, 1.7\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.53(m, 3H), 7.31(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.58(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 2.83(s,

3H); ^{13}C NMR (151MHz, CDCl_3) δ 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] $^+$ 。

[0437] 实例1 (L)。烯醇氟代硫酸盐的合成。

[0438] 从甲硅烷基化烯醇醚制备的3,4-二氢萘乙酰胺-1-基磺酸盐 (15-1)。圆底烧瓶装有((3,4-二氢萘乙酰胺-1-基)氧基)三甲基硅烷 (436mg, 2mmol) 和干 CH_2Cl_2 (5mL), 然后用隔膜密封。排除空气并引入气球中的 SO_2F_2 气体, 然后用注射器添加1M BEMP己烷溶液 (200 μL , 0.2mmol, 10mol%)。在室温下, 搅动该反应混合物过夜, 通过TLC监测。完成后, 通过旋转蒸发除去溶剂, 粗产物通过柱层析 (10:1己烷:EtOAc) 纯化, 提供无色油产物 (350mg, 77%产率)。R_f (8:2己烷:EtOAc) 0.67。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.37 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.11 (dt, J=8Hz, 4Hz, 1H), 2.90 (t, J=8Hz, 2H), 2.57-2.51 (m, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 147.2, 136.4, 129.4, 128.0, 127.0, 121.2, 117.6, 26.9, 22.2; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ +39.1; GC-MS (t_R): 5.2min; EI-MS (m/z): 228 [M] $^+$ 。

[0439] 请注意: 在乙腈中的类似反应在几分钟内完成。

[0440] 从锂烯醇化物原位生成的3,4-二氢萘乙酰胺-1-基磺酸盐 (15-1)。施伦克烧瓶装溶于干THF (5mL) 的 α -萘满酮 (333 μL , 2.5mmol) 并在干燥气氛下冷却至-78 $^\circ\text{C}$ 。通过注射器添加LHMDS (3.75mL 1M THF溶液, 3.75mmol), 反应混合物在-78 $^\circ\text{C}$ 下另外搅动30min。采用低真空环境, 从气球引入 SO_2F_2 , 允许反应加热至0 $^\circ\text{C}$ 并在此温度下继续搅动1h。反应通过TLC或GC-MS监控。完成后, 反应用水 (5mL) 淬灭并用EtOAc (2x 10mL) 提取, 用卤水洗涤并浓缩。在短硅胶柱上进行层析 (10:1己烷:EtOAc) 纯化, 提供所需无色油化合物 (400mg, 产率75%)。

[0441] 实例1 (M)。氨磺酰氟化物合成。

[0442] 一般程序。在圆底烧瓶中, 在二氯甲烷 (0.33M) 混合仲胺 (1当量)、DMAP (0.5-1当量) 和三乙胺 (2当量), 填充至圆底烧瓶三分之一的容量。用隔膜封闭烧瓶, 排除空气, 并从气球引入 SO_2F_2 气体。在室温下, 剧烈搅动该反应混合物3-18小时, 通过GC或LC-MS监测进展。完成后, 浓缩混合物, 溶于EtOAc, 用1N HCl和卤水洗涤, 在 MgSO_4 中干燥, 浓缩以获得所需化合物, 通常是非常纯的形式。在一些情形下, 通过短硅胶柱进行进一步的纯化。

[0443] 活化的环胺与 SO_2F_2 快速反应; 在一些情形下, 需要用水浴冷却反应混合物。非环胺需要1-1.5当量DMAP。当使用1.5当量DMAP, 则不需要添加三乙胺或其他额外的碱。活化的胺甚至可在缓冲液中 (磷酸盐、硼酸盐或HEPES缓冲液) 在pH下反应。

[0444] 用1当量DMAP和2当量 Et_3N 制备二(丙基-2-炔基-1-基)氨磺酰氟化物 (17-1)。通过将材料过硅胶短塞 (9:1己烷:EtOAc) 除去产物中的棕色杂质。获得的产物为粉红色油 (3.3g, 产率76%, ^1H NMR说明存在二氯甲烷杂质)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.28 (t, J=2.2Hz, 4H), 2.47 (t, J=2.4Hz, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 75.7, 74.8 (d, J=1.6Hz), 37.9 (d, J=1.3Hz); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 46.4; R_f (9:1己烷:EtOAc) 0.29; EI-MS (m/z): 174 [M] $^+$ 。

[0445] 用1当量DMAP和2当量 Et_3N 制备二烯丙基氨磺酰氟化物 (17-2) (2.9g, 65%产率)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.81 (ddtd, J=16.8, 10.2, 6.5, 1.1Hz, 2H), 5.36-5.28 (m, 4H), 3.94 (d, J=6.3Hz, 4H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) δ 130.7 (d, J=1.6Hz), 120.9, 50.8 (d, J=2.0Hz); ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) δ 50.00; R_f (7:3己烷:EtOAc): 0.72; GC-MS (t_R): 3.7min; EI-MS (m/z): 178 [M] $^+$ 。

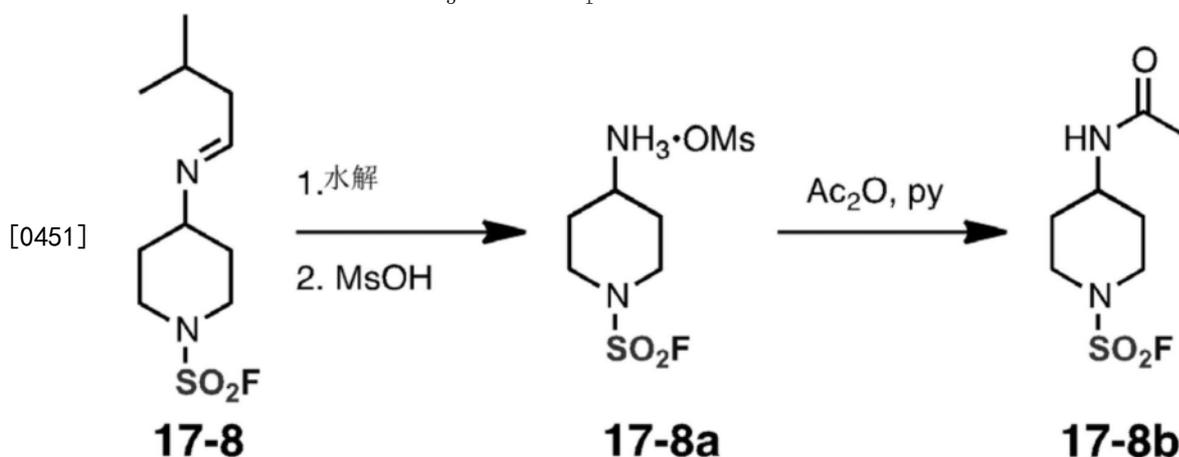
[0446] 从双(2-叠氨基乙基)胺甲磺酸盐、1当量DMAP和3当量Et₃N制备双(2-叠氨基乙基)氨磺酰氟化物(17-3)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.64-3.59(m, 4H), 3.59-3.54(m, 4H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ50.2(d, J=1.9Hz), 49.7(d, J=1.6Hz); ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ50.0; R_f(9:1己烷:EtOAc):0.52; HRMS(ESI-TOF)(m/z): [M+H]⁺计算C₄H₈FN₇O₂S, 238.0517; 发现(found)238.0524。

[0447] 用1当量DMAP和2当量Et₃N制备(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)氨磺酰氟化物(17-4), 获得无色油(3.4g, 88%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ4.50(t, J=5.4Hz, 1H), 3.41(s, 6H), 3.35(dd, J=5.4, 2.0Hz, 2H), 3.08(d, J=2.3Hz, 3H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ103.0(d, J=2.4Hz), 55.0, 52.8(d, J=2.1Hz), 37.9(d, J=1.5Hz); ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ50.0; R_f(7:3己烷:EtOAc):0.44; EI-MS(m/z):201[M]⁺。

[0448] 由2-叠氨基-1-(哌嗪-1-基)乙酮-TFA盐、0.5当量DMAP和5当量Et₃N制备4-(2-叠氨基乙酰基)哌嗪-1-氨磺酰氟化物(17-5)。获得的产物为粉红色固体(4.4g, 70%产率)。mp 92-94°C。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ3.93(br s, 2H), 3.72(br s, 2H), 3.55-3.30(m, 6H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ165.9, 50.7, 46.7, 44.0, 40.8; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ40.1; R_f(1:1己烷:EtOAc):0.44; GC-MS(t_R):6.3min; EI-MS(m/z):251[M]⁺。

[0449] 用1当量DMAP和2当量Et₃N制备6,7-二甲氧基-1-苯基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-氨磺酰氟化物(17-6), 获得白色固体(0.6g, 80%产率)。mp 109-111°C。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.35-7.32(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, 1.6Hz, 1H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ148.8, 148.0, 139.8(d, J=2.3Hz), 129.1, 128.7, 128.7, 125.4, 124.1, 111.4, 110.7, 60.5(d, J=1.4Hz), 56.1(d, J=5.5Hz), 40.6(d, J=2.7Hz), 26.8; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ50.0; R_f(7:3己烷:EtOAc):0.56; GC-MS(t_R):8.3min; EI-MS(m/z):351[M]⁺。

[0450] 用0.5当量DMAP和2当量Et₃N制备4-(二苯并[b,f][1,4]氧氮杂环庚烷-11-基)哌嗪-1-氨磺酰氟化物(17-7)。mp 142-144°C。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.44(d, J=6.2Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.25-7.00(m, 5H), 3.66(s, 4H), 3.58(s, 4H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ159.6, 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); ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ38.6; R_f(9:1己烷:EtOAc):0.48; EI-MS(m/z):396[MH]⁺。



[0452] 用0.5当量DMAP和2当量Et₃N制备4-((3-甲基丁烯基)氨基)哌啶-1-氨磺酰氟化物

(17-8)。完成后,反应混合物用水洗涤、干燥并浓缩。获得的产物为黄色油(1.8g,产率70%,¹H NMR说明存在DMAP污染)。对于表征,亚胺基水解(用ⁱPrOH/水混合物在50℃下处理1.5h),接着用MsOH处理,制备货架期稳定的盐(17-8a)。EI-MS(m/z):183[MH]⁺。

[0453] 然后将胺转化成相应乙酰胺(17-8b)(用Ac₂O/Py二氯甲烷溶液在室温下处理18小时,然后酸化(1M HCl)和用二氯甲烷提取)。获得的胺为米黄色固体,产率48%(从粗4-((3-甲基丁烯基)氨基)哌啶-1-氨磺酰氟化物3步反应,160mg)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 5.71(s, 1H), 4.02-3.82(m, 2H), 3.13(t, J=12.6Hz, 2H), 2.04(d, J=12.2Hz, 2H), 1.97(s, 3H), 1.63-1.46(m, 2H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ 169.8, 46.5, 45.6, 30.9, 23.5; ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ (ppm): 41.4; R_f(CH₂Cl₂/MeOH-9/1): 0.54; EI-MS(m/z): 225[MH]⁺。

[0454] 4-(羟基二苯甲基)哌啶-1-氨磺酰氟化物(17-9)。在500mL圆底烧瓶中,将胺前体物(6.68g, 25mmol)、DMAP(1.5g, 12.5mmol)和MgO(2.5g, 62.5mmol)混合于4:1二氯甲烷:水混合物(在底物中浓度为0.5M)中。用隔膜封闭烧瓶,排除空气,并引入填充SO₂F₂的气球。反应在室温下剧烈搅动6-18小时。完成后,混合物通过CELITE[®]短塞过滤,并用水(50mL)、然后用二氯甲烷(200mL)洗涤。有机层用1N HCl(50mL)、卤水(50mL)洗涤,在MgSO₄上干燥,并浓缩。获得白色固体产物(8.2g, 94%产率)。mp 109-112℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.61-7.42(m, 4H), 7.42-7.29(m, 4H), 7.29-7.18(m, 2H), 3.94(d, J=9.4Hz, 2H), 3.02(br s, 2H), 2.58(br s, 1H), 2.33(s, 1H), 1.74-1.51(m, 4H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ 145.0, 128.5, 127.1, 125.7, 79.4, 47.7, 43.3, 25.6; ¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ (ppm): 39.2; R_f(7:3己烷:EtOAc): 0.56; EI-MS(m/z): 332[(M-H₂O)H]⁺。

[0455] 使用上述合成17-9相同的一般程序,但用1,4-二氧-8-氮杂螺环[4.5]癸烷作为胺前体物合成1,4-二氧-8-氮杂螺环[4.5]癸烷-8-氨磺酰氟化物(17-10),获得黄色固体(5.6g, 99%产率)。mp 87-89℃。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 3.97(s, 2H), 3.62-3.53(m, 2H), 1.81(t, J=5.9Hz, 2H);¹³C NMR(101MHz,CDCl₃) δ 105.5, 64.7, 45.8(d, J=1.3Hz), 34.1(d, J=1.2Hz); ¹⁹F NMR(376MHz,CDCl₃) δ 41.7; R_f(7:3己烷:EtOAc): 0.41; GC-MS(t_R): 5.35min; EI-MS(m/z): 225[M]⁺。

[0456] 实例2经修饰的抗生素

[0457] ArOSO₂F是芳香环上的非极性官能团。其为能够与亲核体共存并能承受生物系统的亲电体。ArOSO₂F非常稳定并能选择性与不同蛋白目标物反应。其非极性功能性意味着在母体上引入官能团对母体分子亲和性影响最小甚至没有影响。

[0458] 任何已知的具有一个或多个芳香取代的小分子药物可容易转化成ArOSO₂F。许多抗生素包括官能团如芳基-OH,氨基等,其可衍生为引入SO₂F基团(例如OSO₂F、NCH₂CH₂SO₂F或NSO₂F)至抗生素结构中。在该研究中,评估了五种氟磺酰抗生素衍生物(头孢菌素衍生物10-2、环丙沙星衍生物10-7和三种万古霉素衍生物-万古霉素-SF、万古霉素-SF-1和万古霉素-SF-2,后者包括N-炔丙基作为铜催化叠氮化物/炔属烃点击偶联反应中的潜在反应物)与非修饰抗生素对大肠杆菌和/或枯草杆菌的抗菌活性的比较。见图20抗生化合物结构。

[0459] 抗生化合物在96孔培养板的LB培养基(10g/L胰蛋白胨, 5g/L酵母提取物, 10g/L NaCl, 置于去离子水中)中从DMSO原液连续稀释。将细菌接种至孔中并允许在37℃、300rpm下生长过夜。通过板读数器中605nm的吸光度测量培养基浊度,评估过夜生长情况。枯草杆

菌的结果示于表2,大肠杆菌结果示于表3。相对于培养基或媒介物的低浊度(605nm处的低光密度,OD₆₀₅)单独表明抗菌活性。

[0460] 表2:枯草杆菌(革兰氏阴性)结果。

	抗生素 50 μ M	图 20 中的结构	过夜生长后的 OD ₆₀₅
	仅 LB 培养基	N/A	0.425
	媒介物 (DMSO)	N/A	0.422
	头孢菌素	A	0.527
[0461]	头孢菌素-SF	B	0.16
	环丙沙星	C	0.036
	环丙沙星-SF	D	0.036
	万古霉素	E	0.036
	万古霉素-FS	F	0.037
	万古霉素-FS-1	G	0.037
	万古霉素-FS-2	H	0.049

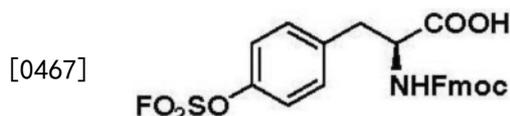
[0462] 表3.大肠杆菌(革兰氏阴性)结果。

	抗生素 20 μ M	图 20 中的结构	过夜生长后的 OD ₆₀₅
	媒介物 (DMSO)	-	0.325
[0463]	头孢菌素	A	0.253
	头孢菌素-SF	B	0.339
	环丙沙星	C	0.036
	环丙沙星-SF	D	0.037

[0464] 表2和表3中的结果清楚的表明在这些测试中,氟磺酰化抗生素展示出与非衍生化抗生素相似的活性,尽管头孢菌素衍生物似乎具有比头孢菌素本身更好的抗枯草杆菌活性。

[0465] 实例3由此制备的经修饰的酪氨酸和肽。

[0466] 氟代硫酸盐-Fmoc酪氨酸是有用的肽合成构件模块。



[0468] 通过本领域已知的标准固相肽合成方法,使用氟代硫酸盐-Fmoc酪氨酸,用酪氨酸-OSO₂F而非酪氨酸逐一合成市售肽药物的几种类似物,阐明了该官能团在肽化学中的实用性。

[0469] 酪氨酸O-硫酸化是常见的转录后酶修饰,其在分泌的跨膜蛋白通过细胞高尔基体时发生。酪氨酸(Tyr)磷酸化和硫酸化相似的调节蛋白-蛋白相互作用并影响蛋白内的构型变化,更不用说的是硫酸化,部分原因是没有实质化学专业知识不容易在实验室制备硫酸化酪氨酸(sY)肽。

[0470] 目前,使用几种方式进行含sY肽的固相肽合成(SPPS),所有这些方式都具有缺点。在一种实施方式中,本发明提供制备含sY肽的有效方法,其中使用接近标准Fmoc固相合成的策略,人工或使用肽合成器将Fmoc保护的氟硫酸化酪氨酸(Y(OSO₂F))结合进目标肽。类似于其他氟化硫(VI),芳香氟代硫酸盐是水解稳定的抗氧化还原的,并且它们不作为卤化剂。它们在中性或酸性条件下对水解非常稳定,并在磷酸缓冲液中在pH10环境中稳定高达

两周。然而,在合适的亲核体存在,在使氟化物离去基团的分离稳定的条件下,它们变得具有反应性。

[0471] 获得Fmoc保护的Y(OSO₂F)构件模块的便捷性和芳香氟代硫酸盐的高度稳定性使得能够使用Fmoc化学策略高效合成含Ar-O-SO₂F结构的肽。用于SPPS的Fmoc-Y(OSO₂F)-OH (Fmoc-Y-SF, 1) 从市售Fmoc保护的Tyr和硫酰氟化物(sulfonyl fluoride) (气体) 反应一步高产率制备,如本文其他部分所述(方案1)。方便的,使用2-甲基-哌啶(2-MP)而非哌啶在每个SPPS偶联循环(方案2)中除去Fmoc伯胺保护基团,因为哌啶低效的与氟硫酸盐功能反应,降低了所需的含Y(OSO₂F)肽的产率和纯度。氟硫酸盐官能团在标准Rink胺树脂-肽剪接(95:2.5:2.5=TFA:TIPS:H₂O)条件下是稳定的,用于从树脂解放侧链去保护的肽。在目标肽中的Y(OSO₂F)残基然后通过碱转化成sY官能团,该碱(Cs₂CO₃或1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯(DBU))在25℃下在60-120min内搅动溶于乙二醇中(方案3)。

[0472] 通过含Y(OSO₂F)的肽合成的优化方案并采用Cs₂CO₃/乙二醇芳基氟代硫酸盐水解制备五个sY肽2-6(表4)。第一肽DADEsYL-NH₂(P2)的序列对应于表皮生长因子受体(EGFR)的序列,并且P2预计是蛋白酪氨酸磷酸酶1B的良好的抑制剂。单硫酸化肽序列sYEsYLDsYDF-NH₂(P3)和三硫酸化肽序列sYEsYLDsYDF-NH₂(P4)对应于5-12个成熟P选择素糖蛋白配体1(PGSL-1),其结合至P-选择素,并在血管内皮上的白细胞起始黏附中起到重要作用。二硫化肽TTPDsYGHsYDDKDTLNLTPVDK-NH₂(P5)来自C5aR,一种与许多炎症疾病有关的经典的G蛋白偶联受体。四硫化肽序列DADSENSsFsYsYsYDsYLDEVAF-NH₂(P6)对应于趋化因子受体D6的残基14-33,其清除了细胞外促炎性CC趋化因子并抑制炎症和肿瘤发生(tumorigenesis)。肽P4-P6包含多个sY残基,其合成面临在不同序列环境中与Y(OSO₂F)的偶联效率、水解稳定性和效率的重要挑战。

[0473] 对于SPPS的所有偶联,包括氨基酸1的偶联,我们使用了用HCTU/HOBt/DIPEA预活化30min)(refs)的5当量合适的侧链保护的氨基酸。添加活化氨基酸至结合树脂的伯胺,摇动偶联期30-60min,以产生新酰胺键。采用3次应用20%2-MP二甲基甲酰胺或N-甲基-2-吡咯烷酮溶液10min,除去每个Fmoc保护基。我们使用和优选95:2.5:2.5=TFA:TIPS:H₂O去保护溶液(25℃,180min)以从Rink树脂上剪切掉目标肽,并释放侧链保护基团,然而,上述提及的其他剪切/去保护混合物可类似的使用。Y(OSO₂F)肽的粗产率在200μmol规模时为77-89%。含Y(OSO₂F)的肽可容易的通过反相高效液相色谱(RP-HPLC)纯化,通过DADEY(OSO₂F)L-NH₂(P7)示例,为64%产率。肽7中的氟代硫酸盐水解在乙二醇中完成,使用Cs₂CO₃作为碱(10当量),然后使用C18柱和20mM乙酸铵/乙腈流动相梯度进行半制备RP-HPLC,展现了接近定量的转化(图1A)。

[0474] 在含Y(OSO₂F)的肽7水解成含sY的肽2的优化中,我们观察到在存在碱水溶液时发生明显的脱磺反应。在用溶于甲醇的Cs₂CO₃的处理肽7时,我们观察到羧酸盐侧链的明显的甲基化,可能是由于酪氨酸-O-SO₂-OCH₃中间产物的形成。尽管酪氨酸硫酸化没有实现共有序列,酸化残基超过酪氨酸硫酸化的已知位点,并且这类侧反应有可能发生于其他硫酸化酪氨酸序列。(Lin 1992, Kehoe 2000, Seibert 2007, Teramoto 2013) 尽管使用甲醇/NH₃(2M)/Cs₂CO₃衰减了甲基化,其仍然能够观测到。使用溶于乙醇的Cs₂CO₃导致肽乙基化,与形成酪氨酸-O-SO₂-OCH₂CH₃一致。随着Cs₂CO₃溶于异丙醇或叔丁醇,没有发生反应。尤其的,当Cs₂CO₃/乙二醇和Cs₂CO₃/1,4丁二醇提供了量的水解而且没有副反应,Cs₂CO₃/1,3丙二醇

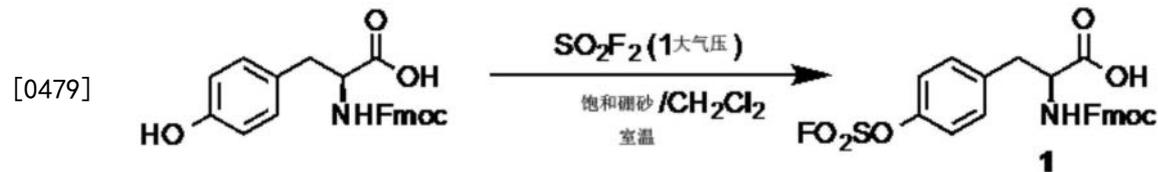
提供<50%产率的sY肽2和多种副产物。

[0475] 在前述段落研究的水解方法进展之外,由于95:2.5:2.5=TFA:TIPS:H₂O处理,无需纯化粗Y(OSO₂F)肽。因此,含Y(OSO₂F)的粗肽使用乙二醇/Cs₂CO₃方法直接经受芳基氟代硫酸盐水解。使用该方法在使用上述柱和条件进行RP-HPLC纯化后,获得产率为36-67%(表4)的sY肽P2-P6。

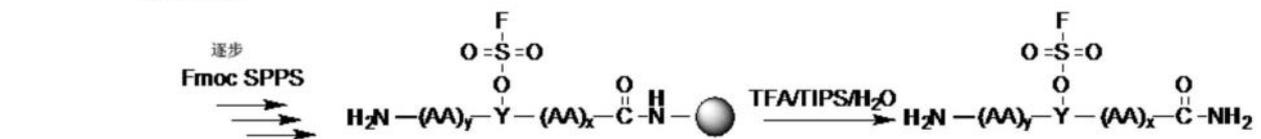
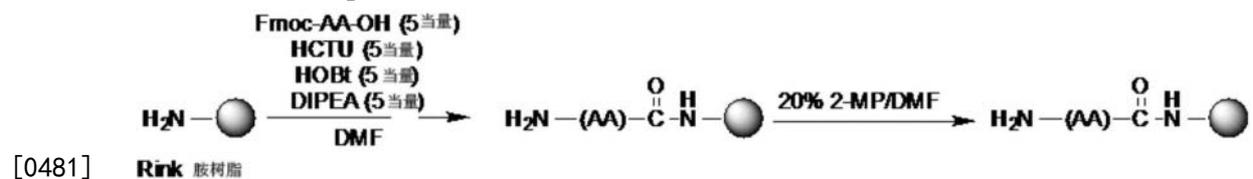
[0476] 通过不同方法,采用DBU作为乙二醇中的碱,实现GDsYDSMKEPCFR-NH₂(P8),一种含半胱氨酸残基的sY肽的合成。序列8对应于CXCR4的残基19-30,这对于胚胎发育是很重要的,并涉及癌症转移和HIV感染。sY已被报道对CXCR4-CXCL12结合作出了最大贡献。使用上述的优化过的SPPS策略和侧链去保护/树脂剪切策略,成功合成粗肽GDY(OSO₂F)DSMKEPCFR-NH₂(P9)(表4)。肽9经过HPLC纯化,分离产率为30%,以优化水解策略产生含半胱氨酸的sY肽。标准的乙二醇/Cs₂CO₃方法表现并不好,因为其似乎生成含半胱氨酸-S-COOH的肽。然而,采用含有0.5%二硫苏糖醇(DTT)的5%DBU乙二醇溶液进行肽29的水解是有效的。这种方法提供sY肽P8 25%的分离产率(表4)。添加DTT对副产物形成最小化是非常重要的。

[0477] 在此描述的含Y(OSO₂F)肽的Fmoc合成是实用和有效的。标准侧链去保护和树脂剪切溶液表现很好。引入两种不同氟代硫酸化水解方法用于高效产生sY肽。使用的方法取决于肽是否缺乏或含有半胱氨酸残基。此处描述的温和合成利用了氟化硫(VI)的独特反应性。通过商用的和学术的肽合成设施,这种方法可容易的执行。

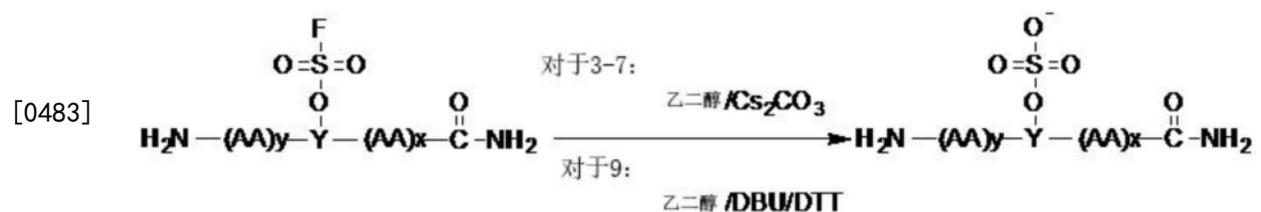
[0478] 方案1.受保护氨基酸1的合成



[0480] 方案2.含Y(OSO₂F)肽合成概要



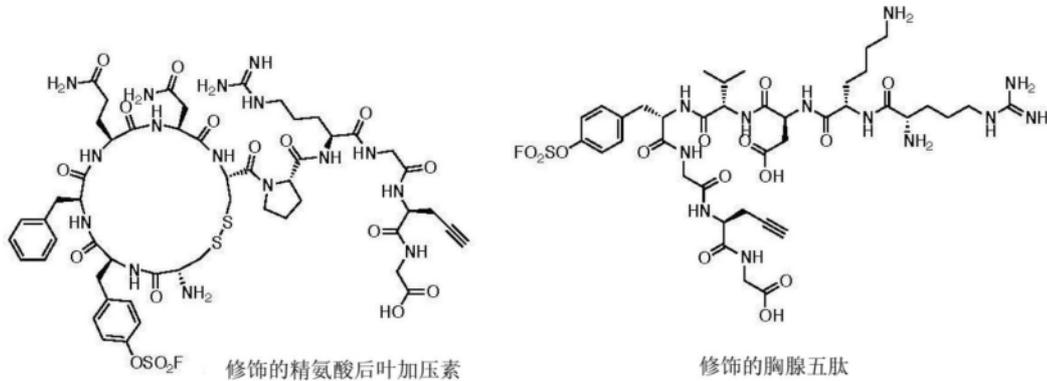
[0482] 方案3.芳基覆盖硫酸盐水解提供sY肽的概要



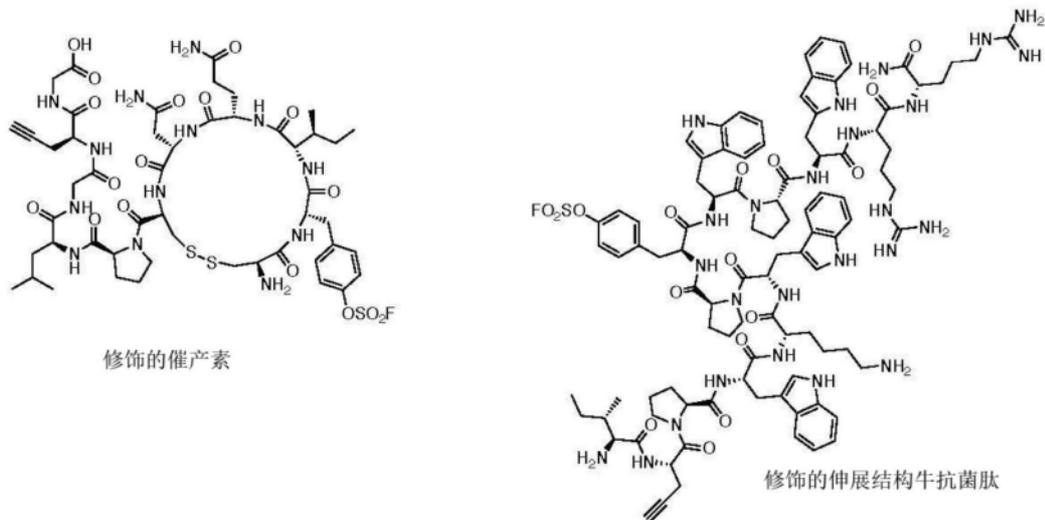
[0484] 表4.

肽	蛋白质	序列	分离的产率
P2	EGFR (988-993)	DADEsYL-NH2	67%
P3	PGSL-1 (5-12)	YEsYLDYDF-NH2	54%
P4	PGSL-1 (5-12)	sYEsYLDsYDF-NH2	58%
[0485] P4	C5aR (7-28)	TTPDsYGHsYDDKDTLNLNTPVDK-NH2	54%
P6	D6 (14-33)	DADSENSsFsYsYsYDsYLDEVAf-NH2	36%
P7	EGFR (988-993)	DADEY(OSO2F)L-NH2	64%
P8	CXCR4 (19-30)	GDsYDSMKEPCFR-NH2	25%
P9	CXCR4 (19-30)	GDY(OSO2F)DSMKEPCFR-NH2	30%

[0486] 使用氟代硫酸盐-Fmoc酪氨酸合成四种其他商用肽药物衍生物:胸腺五肽LY001:RKDVYg*G;催产素LY002:cYIQNCPLG*G;精氨酸后叶加压素(2种修饰形式)LY003:CYFQNCPRG*G;和伸展结构牛抗菌肽(Indolicidin)LY005:I*PWKWPYWPWRR-NH2,其中Y是修饰的酪氨酸(氟磺酰化)且*G是炔丙基甘氨酸。



[0487]

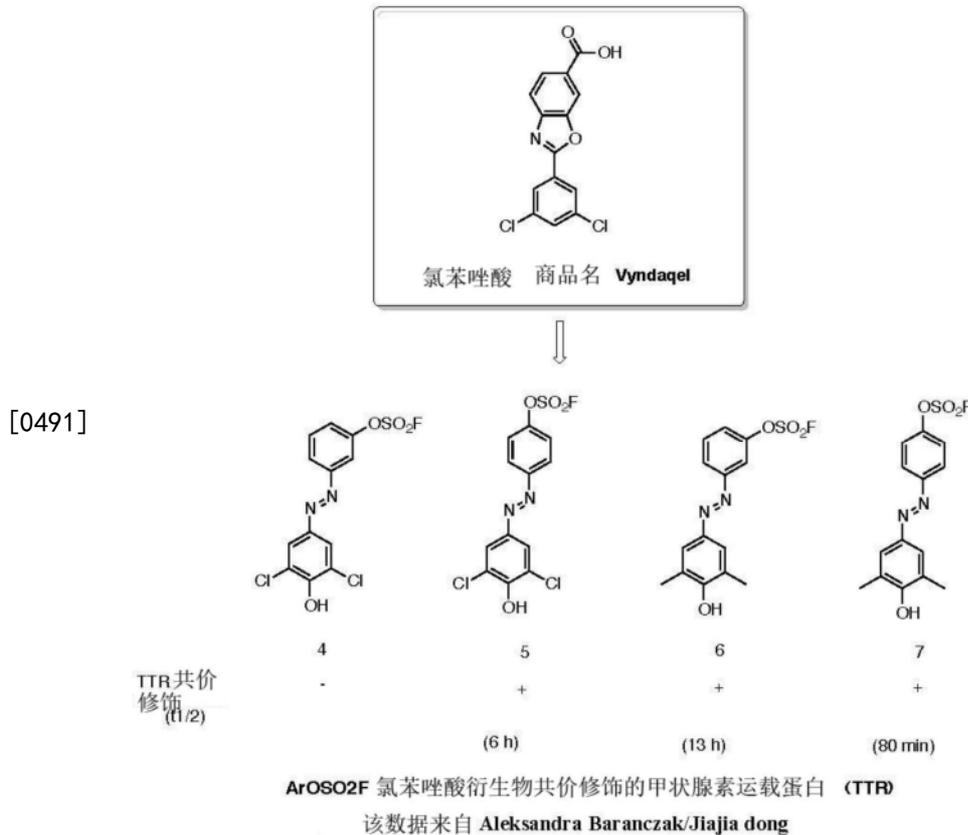


[0488] 这类肽的氟硫酸酯基团可通过碳酸铯和氨甲醇溶液进行选择性地水解转化成硫酸酯。例如,经修饰的伸展结构牛抗菌肽水解成对应的硫酸酯,在直接转移至PBS缓冲液后通过LCMS验证。

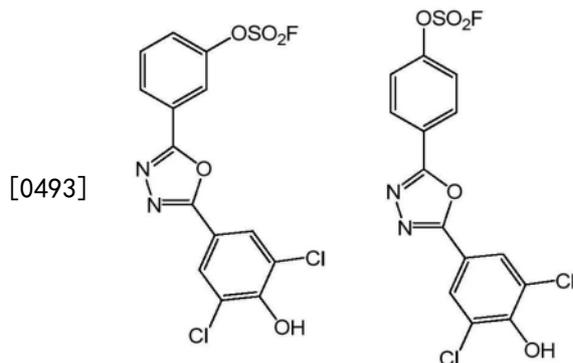
[0489] 实例4氟代硫酸盐TTR底物。

[0490] 在药物设计中ArOSO₂F官能团可作为共价修饰剂。分子靶点是酶的几乎30%的市售药物是通过不可逆的抑制起作用。J.Singh,R.C.Petter,T.A.Baille,A.Whitty,Nat.Rev.Drug Discov.2011,10,307-317.通过将ArOSO₂F官能团装入氯苯唑酸偶氮类似物,一种甲状腺素运载蛋白(TTR)的可逆稳定剂底物,该类似物可转化成不可逆稳定剂。氯

苯唑酸的小分子类似物与TTR蛋白在PBS缓冲液中反应(半衰期大约80min)。如下所示,通过一般程序安装-OSO₂F基团用于酚类化合物和气态SO₂F₂(Ex. 1(J))反应,如上,将可逆母本抑制剂变成不可逆版本(即偶氮化合物4、5、6和7),其与TTR反应后具有80min至大大超过6小时的半衰期范围。



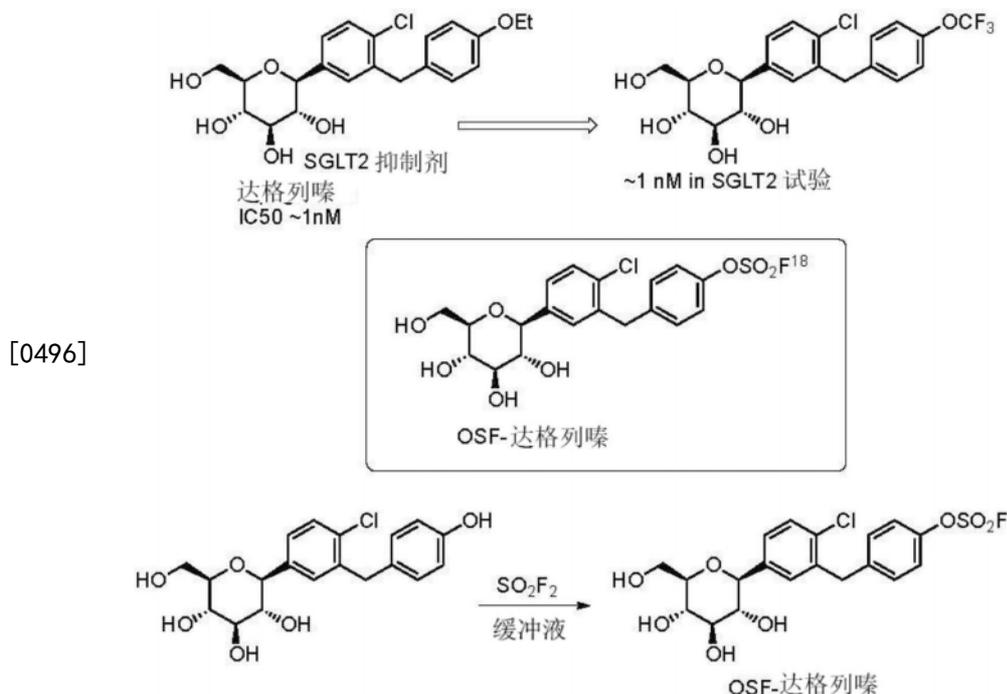
[0492] 另外,也制备了用恶二唑取代重氮基的化合物。这些化合物展示出共价结合至活性位点的TTR结合活性,尽管在活性位点赖氨酸残基的后续水解形成硫酸化赖氨酸。



[0494] 实例5用于¹⁸F PET扫描应用的氟代硫酸盐化合物。

[0495] 由于其稳定性或维持母体分子亲和性的能力,ArOSO₂F是用于执行¹⁸F PET扫描小分子、肽和蛋白的有用的化合物。如果发生共价反应,通过骨架中¹⁸F的富集很容易确认氟化物离子的快速释放,其可通过PET扫描技术检测。反应条件是简单快速的,并提供在目标分子上直接装载¹⁸F。例如,具有苯酚基团的化合物可与磺酰氟气体在缓冲液中在温和反应条件下反应约1-2小时以提供Ar-OSO₂F化合物。高转化率允许简单除去缓冲液而无需纯化。接下来,通过例如暴露于Ag¹⁸F或优选的¹⁸F双氟氢化物可容易的实现用¹⁸F替换¹⁹F。蛋白是该应

用的具有吸引力的目标,因为目前没有已知的简单化学方法安装足够小的含稳定F分子的片段至蛋白上。该过程类似于已知的生物结合;然而,这通常需要多步骤和更大的分子。例如,通过用 OSO_2F 基团取代 OEt 基团实现的达格列净衍生化提供一种通过 $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ 交换获得 ^{18}F 版本的达格列净的方式。



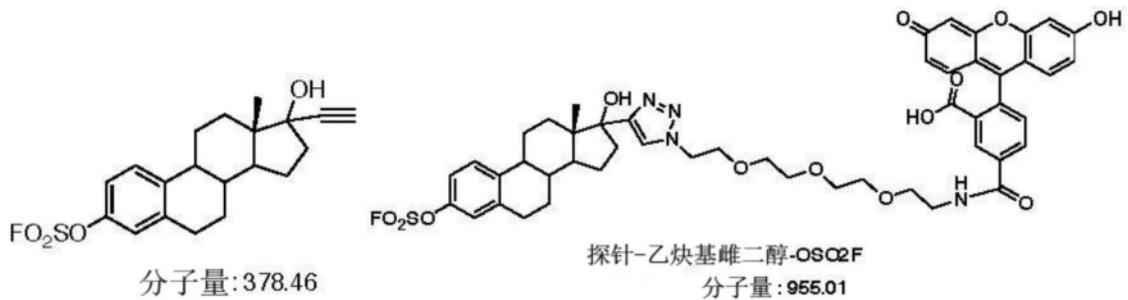
[0497] 0-(2-[^{18}F]氟代乙基)-L-酪氨酸已作为临床研究的PET试剂。0-氟磺酰-L-酪氨酸是0-(2-氟代乙基)-L-酪氨酸的氟磺酰酯,并且可在HEK细胞裂解物中稳定存在至少3小时,这对于PET应用的生物稳定性是足够的。 ^{18}F 版本的0-氟磺酰-L-酪氨酸可用于PET成像,并可通过溶于溶剂如乙腈的富含 ^{18}F 的二氟氢钾和钾复合试剂接触非放射性标记的0-氟代磺酰化-L-酪氨酸,使 ^{18}F 替换 ^{19}F 来快速有效制备。

[0498] 实例6氟硫酸盐化合物作为发现药物的“点击标签”试剂和探针。

[0499] 生物活性分析上包括 SO_2F 能提供探测受体分子活性位点的机会(例如,当氟磺酰化分子在活性位点被剪去时,通过氟磺酰单元与受体氨基酸侧链的共价反应)。在这方面, SO_2F 基团可方便的与其他功能探针/连接基团共价结合,用于参与与其他材料如染料或其他标记物的额外的偶联反应。例如,同时具有 SO_2F 基团和炔基基团的分子可用于叠氮化物/炔属烃“点击”偶联反应的偶联部分。该过程为设计新的基于氟磺酰的探针提供方便和选择性方式,该探针包括标记物或其他连接至生物有效药物结构的基团。

[0500] 在一种实例中,通过铜催化叠氮化物/炔属烃复合反应(“点击反应”),炔雌醇氟硫酸盐可容易的与偶氮取代的荧光剂衍生物反应,将雌二醇衍生物拴至荧光素从而不影响 OSO_2F 基团。

[0501]



[0502] 在炔雌醇情形下,炔属烃单元已经是标准药物结构的一部分。另外,除了氟磺酰基团,炔属烃可单独引入药物结构,例如在氟磺酰化炔丙基万古霉素化合物、万古霉素-FS-1和万古霉素-FS-2中,如实例2所述。这些探针可选择性从细胞裂解物和蛋白和其他生物分子的复合混合物中拉入底物用于探针的生物活性部分。

[0503] 炔雌醇氟代硫酸盐探针有效捕捉大肠杆菌裂解物的色氨酸酶。上述用于色氨酸酶的炔雌醇氟代硫酸盐探针的亲合性用重组色氨酸酶验证,用探针标记大于90%的修饰(50微摩尔色氨酸酶、500微摩尔探针,在TBS pH8缓冲液中在37°C下放置16小时)。色氨酸酶涉及生物膜形成,因此炔雌醇氟代硫酸盐材料提供抑制生物膜形成的方法。

[0504] 实例7共价连接SO₂F化合物至受体位点。

[0505] 在此处描述的各种形式中,在一些情形下,SO₂F单元可提供处理共价连接有机化合物至受体位点,该受体位点包括亲核氨基酸侧链,例如酚羟基、氨基、硫醇等,其在活性位点定向反应以从硫取代氟。该概念总结于图21中,其生动的阐明了在受体位置剥夺氟代硫酸盐和氟磺酰取代的底物分子,以及后续在活性位点取代氟并共价结合底物分子。当存在于受体潜在反应的几种氟代硫酸盐或磺酰氟时,仅具有合适分子构型的分子会与结合至受体位点的受体活性位点相互作用/对接。因此,该过程可用于筛选分析,其中一系列SO₂F取代的候选分子(即文库)在功能分析中筛选用于结合目标受体蛋白(见图22)。

[0506] 实例8亲核氨基酸侧链在受体活性位点的选择性磺化。

[0507] 另外,此处描述的生物活性-OSO₂F化合物可用于在受体蛋白活性位点磺化亲核氨基酸侧链的情形,例如,通过受体连接的氟代硫酸盐取代氟化物的起始反应,以及后续的另一亲核侧链(Nu)反应取代底物分子并形成Nu-SO₃-基团,如图23所示。在一些情形下,如果多条亲核侧链同时包含硫醇,可发生额外的去除步骤以在活性位点形成二硫键,如图24所示。

[0508] 实例9探针上的硫(VI)氟基官能团选择性共价修饰活细胞中的酶和非酶物质。

[0509] 氟化硫(VI)官能团的结合诱导型活化可用于修饰生物系统中的蛋白。在活HeLa细胞中使用基于凝胶分析和基于SILAC的质谱方法研究芳基-SO₂F和芳基-OSO₂F探针。可观察到芳基-SO₂F和芳基-OSO₂F探针选择性标记蛋白,该蛋白目标物经过鉴定。

[0510] 我们检查了芳基-SO₂F和芳基-OSO₂F探针的共价标记的反应性和选择性,并选择探针SF-3和OSF-2用于通过SILAC技术进行目标鉴定(图25)。用于两种探针的目标蛋白被发现是功能不相关的酶或非酶物质。意外的,两种非酶物质,FABP5和CRABP2在两种情形下均被标记。使用重组FABP5和CRABP2确认标记事件,且标记位点被鉴定为是Arg-Tyr-Arg簇中的功能上重要的酪氨酸,其可结合脂肪酸的羰基(图26)。既然这些细胞内脂质结合蛋白(iLBPs)的表达是组织特异性强的,假设具有该结构特征的其他iLBPs可通过SF-3和OSF-2

标记。这种标记使用重组FABP3和FABP4确认。

[0511] 合成基于SF-3和OSF-2 (无需炔属烃处理的相似分子) 的共价抑制剂并用于与探针竞争(图27(A)和图27(B))。随着共价抑制剂的浓度增加,观察到与FABP5/CRABP2的下降的标记事件,表明该标记是化学选择性的并在某一浓度完成。这些SO₂F和OSO₂F探针也用于检验已知的和先前未知的活HeLa细胞中的iLBPs的非共价抑制剂(图27(C))。意外的,SOAT抑制剂(阿伐麦布(Avasimibe),辉瑞,第III期)可将活HeLa细胞中的FABP5和CRABP2上的标记竞争出局,表明了底物结合袋中的强结合性。这些研究提供了共价靶向iLBPs的新方法,表明氟化硫(VI)官能团的混杂反应性可调整用于选择性蛋白修饰。

[0512] 实例10.ESF和SO₂F₂修饰药物和其他生物活性化合物的额外实例。

[0513] 生物活性化合物,如药物、酶抑制剂和其他治疗剂、农药(除草剂、杀菌剂和杀虫剂)等,其具有下垂的初级或二级胺氮基团,容易对乙烯磺酰氟化物(ESF)具有反应性,如此处详述的,以通过迈克尔加成氨基至ESF双键形成ESF衍生物。在初级氨基化合物的情形下,通过控制化学计量学可添加一个或两个ESF基团(一当量ESF将用氟化磺酰乙基取代一个氢;如果使用两当量ESF,氨基的两个氢都将被氟化磺酰乙基取代)。与ESF的反应可在羟基存在下进行,包括酚羟基,没有实质性干扰。图28-35提供生物活性化合物的实例,其可根据此处描述方法与ESF反应形成ESF加合物。

[0514] 生物活性化合物具有一个或多个下垂芳香或杂芳香羟基或下垂的二级氨基,在碱存在下(例如叔胺)容易与SO₂F₂反应与羟基形成氟代硫酸酯,或与氨基形成氟代氨基磺酸盐,如此处详述的。图36和37提供生物活性化合物的实例,其可根据此处描述方法在碱存在下与SO₂F₂反应形成氟代硫酸盐和氟代氨基磺酸盐。

[0515] 评估此处描述的各种经修饰的生物活性化合物的活性的方法在本领域是已知的,因为大多数制备含氟磺酰基的衍生物(例如氟代硫酸盐、氟代氨基磺酸盐和ESF加合物,共同称为SF-修饰的化合物)的生物活性核心化合物在文献中已被广泛研究并且许多是或已经成为商用药物或产品。评估一些SF修饰的化合物的活性的方法的非限制性实例如此处所述,是基于分析母体化合物活性的方法,如下段所述。

[0516] 甲苯叔丁胺从Cerilliant(圣路易斯,密苏里州)获得。SF修饰的甲苯叔丁胺在G.Fawaz and J.Simaan,“The Tachyphylaxis caused by mephentermine and tyramine,”British Journal of Pharmacology,Vol 24(1965)pp.526-531中描述的试验中进行活性评估。

[0517] 梅坎米胺盐酸盐获自Sigma-Aldrich®(密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的梅坎米胺盐酸盐在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中描述的试验评估活性。

[0518] 烯丙左吗喃酒石酸盐获自Sigma-Aldrich®(密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的烯丙左吗喃化合物用B.Brdar and P.Fromageot,“Inhibition of viral RNA synthesis by levallorphan,”FEBS Letters,Vol.6,No.3(1970)pp.190-192中描述的试验评估活性。

[0519] 环丙甲羟二羟吗啡酮盐酸盐获自Sigma-Aldrich®(密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的环丙甲羟二羟吗啡酮化合物用C.Moore,“The efficacy of a low dose combination

of topiramate and naltrexone on ethanol reinforcement and consumption in rat models,”*Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, Vol.116(2014) pp.107-115中描述的试验评估活性。

[0520] 左旋甲状腺素获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的化合物用 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) pp.466-472中的试验评估活性。

[0521] 碘塞罗宁获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基, 威斯康星州)。SF修饰的碘塞罗宁化合物用 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 β gene (P453T),” *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, Vol.146, Issue 2(2005) pp.85-94中描述的试验评估活性。

[0522] 间羟胺获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基, 威斯康星州)。SF修饰的间羟胺化合物用 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, Issue 5(1987) pp.1139-1144中的试验评估活性。

[0523] 大麻龙获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的大麻龙化合物用 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) pp.86-92中描述的试验评估活性。

[0524] 周效磺胺获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基, 威斯康星州)。SF修饰的化合物用 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) pp.183-193中描述的试验评估活性。

[0525] 舒马曲坦获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的舒马曲坦化合物用 Y.Watanabe, et al., “Monitoring cortical hemodynamic changes after sumatriptan injection during migraine attack by near-infrared spectroscopy,” *Neuroscience Research*, Vol.69(2011) pp.60-66中描述的试验评估活性。

[0526] 他克林获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的他克林化合物用 C.Gao, et al., “Tacrine induces apoptosis through lysosome- and mitochondria-dependent pathway in HepG2 cells,” *Toxicology In Vitro*, Vol.28, Issue 4(2004) pp.667-674中描述的试验评估活性。

[0527] 茶碱获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的茶碱化合物用 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) pp.318-

324中描述的试验评估活性。

[0528] 他达拉非获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的他达拉非化合物用 C.Zhu,et al.,“Preventive effect of phosphodiesterase 5inhibitor Tadalafil on experimental post-pyelonephritic renal injury in rats,”Journal of Surgical Research,Vol.186 92014)pp.253-261中描述的试验评估活性。

[0529] 氨甲环酸获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的氨甲环酸化合物用 H.Kakiuchi,et al.,“Tranexamic acid induces kaolin intake stimulating a pathway involving tachykinin neurokinin 1receptors in rats,”European Journal of Pharmacology,Vol.723 (2014)pp.1-6中描述的试验评估活性。

[0530] 伐尼克兰 (Varenicline) 获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的伐尼克兰化合物用 C.Cunningham and 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)pp.47-52中描述的试验评估活性。

[0531] 万古霉素获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的化合物用 T.Dilworth,etal.,“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)pp.1335-1344中描述的试验评估活性。

[0532] 氨己烯酸获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的化合物用 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)pp.395-397中描述的试验评估活性。

[0533] 水杨酸获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的化合物用 H.Chen,et al.,“Salicylic acid mediates alternative signal transduction pathways for pathogenesis-related acidic β -1,3-glucanase (protein N) induction in tobacco cell suspension culture,”Journal of Plant Physiology,Vol.159 (2002)pp.331-337 中描述的试验评估活性。

[0534] 特布他林获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的化合物用 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)pp.48-55中描述的试验评估活性。

[0535] 罗替戈汀获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的化合物用 S.Oster, et al.,“Rotigotine protects against glutamate toxicity in primary dopaminergic cell culture,”European Journal of Pharmacology,Vol.724 (2014) pp.31-42中描述的试验评估活性。

[0536] 哌唑嗪盐酸化物获自 AlfaAesar® (ward hill, 马萨诸塞州)。SF修饰的哌唑嗪化合物用 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), pp.28-31中描述的试验评估活性。

[0537] 普瑞巴林获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的普瑞巴林化合物用 K.Fink, et al., “Inhibition of neuronal Ca²⁺ influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex,” *Neuropharmacology*, Vol.42 (2002) pp.229-236中描述的试验评估活性。

[0538] 普鲁卡因酰胺获自 Alfa Aesar® (Ward Hill, 马萨诸塞州)。SF修饰的普鲁卡因酰胺化合物用 B.Lee, et al., “Procainamide is a specific inhibitor of DNA methyltransferase 1,” *The Journal of Biological Chemistry*, Vol.280, No.49 (2005) pp.40749-40756中描述的试验评估活性。

[0539] 甲基苄胍获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的甲基苄胍化合物用 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) pp.83-87中描述的试验评估活性。

[0540] 丙胺苯丙酮获自 Alfa Aesar® (Ward Hill, 马萨诸塞州)。SF修饰的丙胺苯丙酮化合物用 H.Komura and M.Iwaki, “Nonlinear pharmacokinetics of propafenone in rats and humans: application of a substrate depletion assay using hepatocytes for assessment of nonlinearity,” *Drug Metabolism and Disposition*, Vol.33 (2005), pp.726-732中描述的试验评估活性。

[0541] 普罗替林获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的普罗替林化合物用 S.Bansode, et al., “Molecular investigations of protriptyline as a multi-target directed ligand in alzheimer’s disease,” *PLoS ONE*, Vol.9, Issue.8 (2014) e105196.doi:10.1371/journal.pone.0105196中描述的试验评估活性。

[0542] 假麻黄碱获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的假麻黄碱用 Z.Wu, et al., “Pseudoephedrine/ephedrine shows potent anti-inflammatory activity against TNF- α -mediated acute liver failure induced by lipopolysaccharide/D-galactosamine,” *European Journal of Pharmacology*, Vol.724 (2014), pp.112-121中描述的试验评估活性。

[0543] 雷米普利获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的雷米普利化合物用 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) pp.1413-1426中描述的试验评估活性。

[0544] 雷沙吉兰获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的雷沙吉兰化合物用 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中描述的试验评估活性。

[0545] 瑞波西汀获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯, 密苏里州)。SF修饰的瑞波西汀化合物用

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) pp. 209-216 中描述的试验评估活性。

[0546] 金刚烷乙胺获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯, 密苏里州)。SF 修饰的金刚烷乙胺化合物用 G. Stamatiou, et al., "Heterocyclic rimantadine analogues with antiviral activity," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 11 (2003) pp. 5485-5492 中描述的试验评估活性。

[0547] 羟苻羟麻黄碱获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯, 密苏里州)。SF 修饰的羟苻羟麻黄碱化合物用 F. Plenge-Tellechea, et al., "Ritodrine inhibition of the plasma membrane Ca^{2+} -ATPase from human erythrocyte," *Archives of Biochemistry and Biophysics*, September 15, Vol. 357, No. 2 (1998) pp. 179-184 中描述的试验评估活性。

[0548] S-腺苷甲硫氨酸获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯, 密苏里州)。SF 修饰的 S-腺苷甲硫氨酸用 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) pp. 193-200 中描述的试验评估活性。

[0549] 沙美特罗获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯, 密苏里州)。SF 修饰的沙美特罗用 Andrea Teschemacher and Horst Lemoine, "Kinetic analysis of drug-receptor interactions of long-acting β_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) pp. 1084-1092 中描述的试验评估活性。

[0550] 沙格列汀获自 Astatech 股份有限公司 (布里斯托尔, 宾夕法尼亚州)。SF 修饰的沙格列汀化合物用 J. Kosaraju, et al., "Saxagliptin: a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ameliorates streptozotocin induced Alzheimer's disease," *Neuropharmacology*, Vol. 72 (2013) pp. 291-300 中描述的试验评估活性。

[0551] 西他列汀获自 Astatech 股份有限公司 (布里斯托尔, 宾夕法尼亚州)。SF 修饰的西他列汀化合物用 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) pp. 1131-1148 中描述的试验评估活性。

[0552] 司帕沙星获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基, 威斯康星州)。SF 修饰的司帕沙星化合物用 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) pp. 349-356 中描述的试验评估活性。

[0553] 加巴喷丁获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基, 威斯康星州)。SF 修饰的加巴喷丁化合物用 F. Kilic, et al., "Antinociceptive effects of gabapentin & its mechanism of action in experimental animal studies," *Indian J. Med. Res.*, May; 135 (5) (2012) pp. 630-635 中描述的试验评估活性。

[0554] 舍曲林盐酸化物获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的舍曲林化合物用R.Vijaya and 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)pp.424-432中描述的试验评估活性。

[0555] 赖诺普利获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的赖诺普利化合物用C.Constantinescu,et al.,“Catopril and lisinopril suppress production of interleukin-12by human peripheral blood mononuclear cells,”Immunology Letters,62(1998)pp.25-31中描述的试验评估活性。

[0556] 苯丙胺获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的苯丙胺化合物用C.Constantinescu,et al.,“Catopril and lisinopril suppress production of interleukin-12by human peripheral blood mononuclear cells,”Immunology Letters,62(1998)pp.25-31中描述的试验评估活性。

[0557] 氟西汀获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的氟西汀化合物用M.Bianchi,et al.,“Effects of chlomipramine and fluoxetine on subcutaneous carrageenin-induced inflammation in the rat,”Inflammation Research,Vol.44(1995),pp.466-469中描述的试验评估活性。

[0558] 丁氨苯丙酮获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的丁氨苯丙酮用S.Learned-Coughlin,“In vivo activity of bupropion at the human dopamine transporter as measured by positron emission tomography,”Biological Psychiatry,Vol.54(2003),pp.800-805中描述的试验评估活性。

[0559] 纳多洛尔获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的纳多洛尔化合物用W.Wu and 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)pp.1331-1339中的试验评估活性。

[0560] 沙丁胺醇硫酸盐获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的沙丁胺醇化合物用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中描述的方法评估活性。

[0561] 苯丁胺获自 Sigma-Aldrich® (朗德罗克,德克萨斯州)。SF修饰的苯丁胺用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 Metababolism,Vol.12(2010)pp.876-882中描述的方法评估活性。

[0562] 阿替洛尔获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的阿替洛尔用S.Dey,et al.,“Formulation and evaluation of fixed-dose combination of bilayer gastroretentive matrix table containing atorvastatin as fast-release and atenolol as sustained-release,”Biomed Research International,Volume 2014, Article ID 396106,12pages中描述的试验评估活性。

[0563] 头孢羟氨苄获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的头孢羟氨苄化合物用X.Chen,et al.,“Effect of transporter inhibition on the distribution of cefadroxil in rat brain,”Fluid Barriers of the CNS,(2014)11:25中描述的试验评估活性。

[0564] 华法令阻凝剂(Warfarin)获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的华法令阻凝剂化合物用T.Li,et al.,“Identification of the gene for vitamin K epoxide reductase,”Nature,Vol.427(2004)p.541-543中描述的试验评估活性。

[0565] 布托啡诺获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的二氢吗啡酮化合物用S.Walsh,et al.,“Enadoline,a selective kappa opioid agonist:comparison with butorphanol and hydromorphone in humans,”Psychopharmacology,Vol.157(2001)pp.151-162.中描述的试验评估活性。

[0566] 二氢吗啡酮盐酸化物获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的二氢吗啡酮化合物用S.Walsh,et al.,“Enadoline,a selective kappa opioid agonist:comparison with butorphanol and hydromorphone in humans,”Psychopharmacology,Vol.157(2001)pp.151-162.中描述的试验评估活性。

[0567] 雌二醇获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的雌二醇化合物用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)pp.2057-2067中描述的试验评估活性。

[0568] 伸展结构牛抗菌肽获自 AnaSpec 股份有限公司 (菲蒙市,加利福尼亚州)。SF修饰的伸展结构牛抗菌肽化合物用Selsted,等,“Indolicidin,a Novel Bactericidal Tridecapeptide Amide from Neutrophils,”The Journal of Biological Chemistry,Vol.267,No.7,Issue of March 5(1992)pp.4292-4295.中描述的试验评估活性。

[0569] 胸腺五肽获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的胸腺五肽化合物用Fan,et al.,“Thymopentin (TP5),an immunomodulatory peptide,suppresses proliferation and induces differentiation in HL-60cells,”Biochimica et Biophysica Acta,Vol.1763(2006)pp.1059-1066中描述的试验评估活性。

[0570] 催产素获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的催产素化合物用U.S.Pharmacopeia Pharmacopeial Forum:Volume No.29(6)p.1946中描述的试验评估活性。

[0571] 精氨酸后叶加压素获自 Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的精氨酸后叶加压素化合物用U.S.Pharmacopeia Pharmacopeial Forum:Volume No.29(6)31(4)p.1127中描述的试验评估活性。

[0572] 四氢大麻酚获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的四氢大麻酚化合物用M.Parolini and A.Binelli,“Oxidative and genetic responses induced by Δ 9-Tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) to *Dreissena polymorpha*,”Science of the Total Environment,Vol.468-469(2014)pp.68-76.中描述的试验评估活性。

[0573] 哌醋甲酯获自 Sigma-Aldrich® (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的哌醋甲酯化合物用

A.Issy and E.Del Bel, "7-Nitroimidazole blocks the prepulse inhibition disruption and c-Fos increase induced by methylphenidate," Behavioural Brain Research, Vol.262 (2014) pp.74-83中描述的试验评估活性。

[0574] 地氯雷他定获自Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的地氯雷他定化合物用Y.Lin, et al., "Design, synthesis and biological activity evaluation of desloratadine analogues as H1 receptor antagonists," Bioorganic Medicinal Chemistry, Vol.21 (2013) pp.4178-4185中描述的试验评估活性。

[0575] 茴香霉素获自Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的茴香霉素化合物用X.Guo, et al., "Epigenetic mechanisms of amyloid- β production in anisomycin-treated SH-SY5Y cells," Neuroscience, Vol.194 (2011) pp.272-281中描述的试验评估活性。

[0576] 嗜球果伞素F由A.Fredenhagen, et al., "Strobilurins F, G and H, three new antifungal metabolites from *Bolineau Lutea* I. fermentation, isolation and biological activity," The Journal of Antibiotics, Vol. XLIII, No.6 (1990) pp.655-660中所述进行分离。SF修饰的嗜球果伞素化合物用J.Sudisha, et al., "Comparative efficacy of strobilurin fungicides against downy mildew disease of pearl millet," pesticide biochemistry and Physiology, Vol.81 (2005) pp.188-197) 中描述的试验评估活性。

[0577] 环巴胺获自Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的环巴胺化合物用T.Takahashi, et al., "cyclopamine induces eosinophilic differentiation and upregulates CD44 expression in myeloid leukemia cells," Leukemia Research, Vol.35 (2011) pp.638-645中描述的试验评估活性。

[0578] 辣椒素获自Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的辣椒素化合物用R.Terayama, et al., "Assessment of intraoral mucosal pain induced by the application of capsaicin," Oral Biology, Vol.59 (2014) pp.1334-1341中描述的试验评估活性。

[0579] 肟菌酯获自Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的肟菌酯化合物用B.Zhu, et al., "Assessment of trifloxystrobin uptake kinetics, developmental toxicity and mRNA expression in rare minnow embryos," Chemosphere, Vol.120 (2015) pp.447-455中描述的试验评估活性。

[0580] 吡虫啉 (Imidacloprid) 获自Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF-修饰的吡虫啉化合物用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) pp.343-350中描述的试验评估活性。

[0581] 啶虫脒获自Sigma-Aldrich® (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的啶虫脒化合物用T.Cavas, et al., "In vitro genotoxicity evaluation of acetamiprid in CaCo-2 cells using the micronucleus, comet and γ H2AX foci assays," Pesticide

Biochemistry and Physiology, Vol.104(2012) pp.212-217中描述的试验评估活性。

[0582] 烯啶虫胺获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的烯啶虫胺化合物用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) pp.56-60中描述的试验评估活性。

[0583] 氟虫腈获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的氟虫腈化合物用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) p.54-58中描述的试验评估活性。

[0584] 氯芬奴隆获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的氯芬奴隆化合物用M.Breijo, et al., “An insect growth inhibitor-lufenuron-enhances albendazole activity against hydatid cyst,” *Veterinary Parasitology*, Vol.181(2011) pp.341-344中描述的试验评估活性。

[0585] 氟康唑获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的氟康唑化合物用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中描述的试验评估活性。

[0586] 硝羟喹啉(8-羟基-5-硝基喹啉)获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的硝羟喹啉化合物用G.Murugasu-Oei and T.Dick, “In vitro activity of the chelating agents nitroxoline and oxine against *Mycobacterium bovis* BCG,” *International Journal of Antimicrobial Agents*, Vol.18(2001) pp.579-582中描述的试验评估活性。

[0587] 戊唑辛获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的戊唑辛化合物用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) pp.66-75中描述的试验评估活性。

[0588] 异卡波肼获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的异卡波肼化合物用A.Klegeris and P.McGeer, “R-(-)-Deprenyl inhibits monocytic THP-1 cell neurotoxicity independently of monoamine oxidase inhibition,” *Experimental Neurology*, Vol.166(2000) pp.458-464中描述的试验评估活性。

[0589] 吲达帕胺获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的吲达帕胺化合物用C.Ren, et al., “Design and in vivo evaluation of an indapamide transdermal patch,” *International Journal of Pharmaceutics*, Vol.370(2009) pp.129-135中描述的试验评估活性。

[0590] 氯胺酮获自 **Sigma-Aldrich®** (朗德罗克,德克萨斯州)。SF修饰的氯胺酮化合物用

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) pp.163-170中描述的试验评估活性。

[0591] 洛美沙星获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的洛美沙星化合物用Y.Zhou, et al., "Synthesis, cytotoxicity and topoisomerase II inhibitory activity of lomefloxacin derivatives," *Bioorganic&Medicinal Chemistry Letters*, Vol.23 (2013) pp.2974-2978中描述的试验评估活性。

[0592] 莫西沙星获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的莫西沙星化合物用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) pp.327-333中描述的试验评估活性。

[0593] 帕罗西汀获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的帕罗西汀化合物用Y.Sugimoto, et al., "Involvement of the sigmal 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) pp.96-100中描述的试验评估活性。

[0594] 醋甲唑胺获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的醋甲唑胺化合物用M.Corena, et al., "Degradation and effects of the potential mosquito larvicides methazolamide and acetazolamide in sheepshead minnow (*Cyprinodon variegates*)," *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Vol.64 (2006) pp.369-376中描述的试验评估活性。

[0595] 哌醋甲酯获自 **Sigma-Aldrich®** (圣路易斯,密苏里州)。SF修饰的哌醋甲酯用C.Wrenn, et al., "Effects of clonidine and methylphenidate on motor activity in *Fmr1* knockout mice," *Neuroscience Letters*, Vol.585 (2015) pp.109-113中描述的试验评估活性。

[0596] 米那普仑获自 **Sigma-Aldrich®** (朗德罗克,德克萨斯州)。SF修饰的米那普仑化合物用M.Yamauchi, et al., "A combination of mirtazapine and milnacipran augments the extracellular levels of monoamines in the rat brain," *Neuropharmacology*, Vol.62 (2012) pp.2278-2287中描述的试验评估活性。

[0597] 马普替林获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的马普替林化合物用C.Jan, et al., "Mechanism of maprotiline-induced apoptosis: Role of $[Ca^{2+}]_i$, ERK, JNK and caspase-3 signaling pathways," *Toxicology*, Vol.304 (2013) 1-12中描述的试验评估活性。

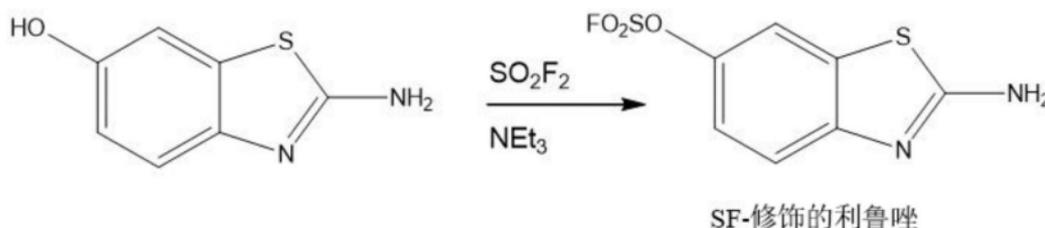
[0598] 去甲替林获自 **Sigma-Aldrich®** (密尔沃基,威斯康星州)。SF修饰的去甲替林化合物用C.Piubelli, et al., "Nortriptyline influences protein pathways involved in carbohydrate metabolism and actin-related processes in a rat gene-environment model of depression," *European Neuropsychopharmacology*, Vol.21, Issue 7 (2011)

pp. 545-562中描述的试验评估活性。

[0599] 另外, 药物利鲁唑的氟代硫酸盐类似物用于治疗肌萎缩性脊髓侧索硬化症, 可通过市售2-氨基-6-羟基-苯并噻唑与 SO_2F_2 在碱(如三乙胺)存在下进行反应制备, 如下所示。



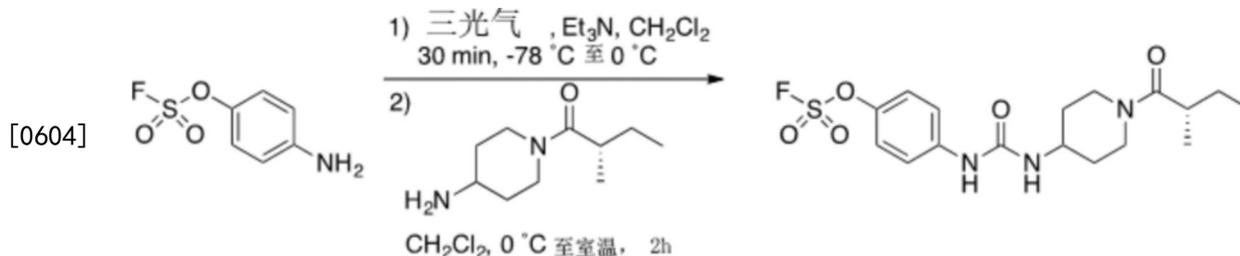
[0600]



[0601] 实例11可溶性环氧酶(sEH)抑制剂。

[0602] 可溶性环氧酶(sEH)是双官能的同型二聚体酶, 具有水解酶和磷酸酶活性, sEH在肝脏中高度表达, 但也在组织如血管内皮、白细胞、红细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞以及肾近端小管中表达。sEH代谢顺式-环氧-二十碳三烯酸(EETs)以及其他脂质调节体, 并且该sEH在几种疾病中起到重要作用, 包括高血压、心脏肥大、动脉硬化、脑和心脏局部缺血、癌症和疼痛。可溶性环氧酶(sEH)抑制剂的氟化磺酰衍生物对治疗sEH调节的疾病或症状是有用的。

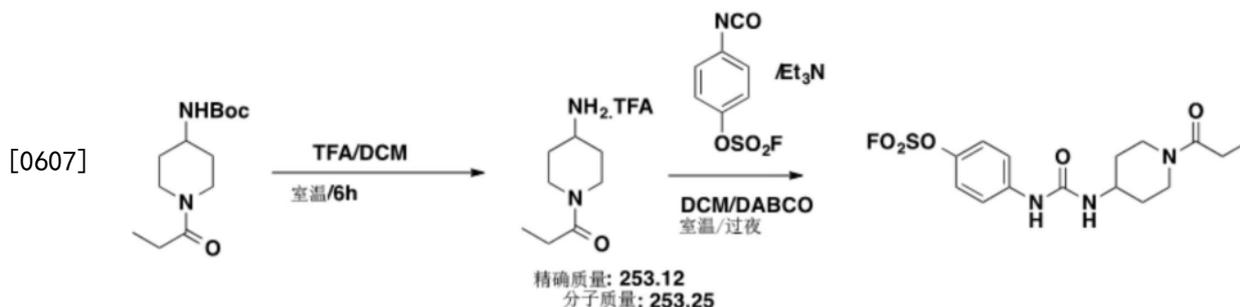
[0603] A. 合成(S)-4-(3-(1-(2-甲基丁酰基)哌啶-4-基)脲基)苯基氟化硫



[0605] 在 -78°C 下搅动, 使4-氨基苯基氟化硫(又称苯胺-4-氟代硫酸盐; 80mg, $419\mu\text{mol}$, 1.0当量)和三乙胺(Et_3N ; 46.5mg, $461\mu\text{mol}$, 1.1当量)溶于二氯甲烷(5mL)。在 -78°C 下滴加溶于二氯甲烷(5mL)的三光气(46mg, $155\mu\text{mol}$, 0.37当量)。反应物然后加热至 0°C 并搅动30min。然后反应物和反应产物冷却至 0°C 。缓慢添加溶于二氯甲烷(DCM; 5mL)的(S)-1-(4-氨基哌啶-1-基)-2-甲基丁基-1-酮(84mg, $461\mu\text{mol}$, 1.2当量)和 Et_3N (46.5mg, $461\mu\text{mol}$, 1.1当量), 获得的反应混合物在室温下进一步搅动12h。然后添加HCl溶液(1M, 15mL)淬灭该反应。从反应混合物收集有机层, 剩余的水性层进一步用 EtOAc 提取三次。合并获得的有机层并用饱和NaCl溶液洗涤。洗涤过的有机层在无水硫酸镁上干燥并在真空下浓缩。获得的产物(85mg; 50.6%)通过快速柱层析用(EtOAc :己烷/7:3)洗脱。产物通过结晶(甲醇和水)进行进一步纯化。产率50.6%。 ^1H NMR(d_6 -DMSO, 300MHz): δ 0.80-0.90(m, 3H), 0.97(t, $J=5\text{Hz}$, 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, $J=12\text{Hz}$, 1H), 3.6-3.8(m, 1H), 3.88(d, $J=12.6\text{Hz}$, 1H), 4.21(br, 1H), 6.32(t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.43(d, $J=$

9Hz, 2H), 7.54 (d, J=9Hz, 2H), 8.68 (d, J=8Hz, 1H); 熔点(°C): 186.5-188.0 (187.3)。

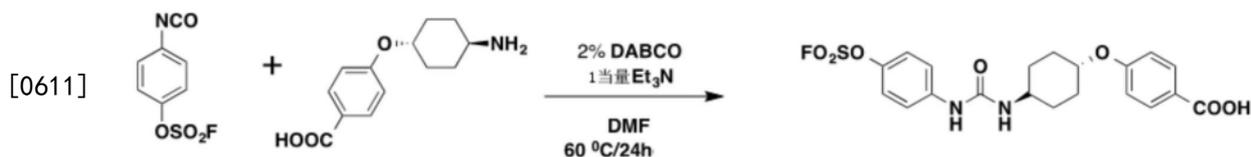
[0606] B. 合成4-(3-(1-丙酰哌啶-4-基)脲基)苯基氟化硫



[0608] B(a) .26mg (0.1mmol规模)叔丁基(1-丙酰哌啶-4-基)氨基甲酸酯溶于0.5mL DCM, 在室温下添加0.5mL TFA至溶液中。在室温下,搅动该反应混合物6小时。通过旋转蒸发除去溶剂和过量TFA并在真空下干燥。粗TFA盐再次溶于DCM中并直接用于下一步。

[0609] B(b) .用DCM作溶剂添加1.1当量Et₃N以释放TFA/胺。粗产物通过柱色谱纯化(100%EtOAc, Rf: 0.14)以产生所需产物,其为白色固体,(0.1mmol规模, 24mg, 两步产率65%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 7.55-7.45 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 2H), 4.37 (dtd, J=13.6, 4.0, 1.8Hz, 1H), 3.90 (dtd, J=14.1, 4.0, 1.8Hz, 1H), 3.82 (tt, J=10.5, 4.1Hz, 1H), 3.22 (ddd, J=14.2, 11.5, 2.9Hz, 1H), 2.87 (ddd, J=14.0, 11.6, 3.1Hz, 1H), 2.41 (q, J=7.5Hz, 2H), 2.08-1.87 (m, 2H), 1.47-1.27 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.5Hz, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ 35.02; ESI-MS (m/z): 374 [MH]。

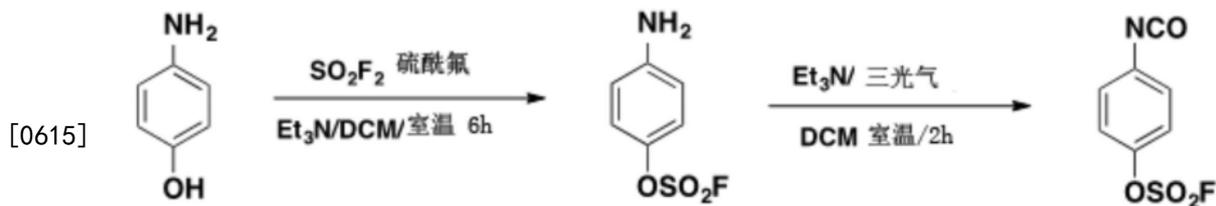
[0610] C. 合成4-(((1s, 4s)-4-(3-(4-((氟磺酰基)氧基)苯基)脲基)环己基)氧基)苯甲酸



[0612] 24mg (0.1mmol) 4-(((1r, 4r)-4-氨基环己基)氧基)苯甲酸溶于0.5mL DMF, 添加15 μL Et₃N至溶液。在室温下搅动反应混合物5min。通过注射剂添加0.1mL 4-异氰酸基苯基氟化硫

[0613] /DCM溶液(0.1mmol, 1当量), 然后添加1mg DABCO。用油浴在60°C加热反应24h并用LCMS监测。通过旋转蒸发除去溶剂。粗产物直接上柱;通过柱层析(Rf=0.41, 100%EtOAc)纯化产生白色固体产物(0.1mmol规模, 25mg, 两步产率53%)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) 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, 4.0Hz, 1H), 3.73-3.57 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 2H), 2.08 (dt, J=13.6, 3.8Hz, 2H), 1.60 (tdd, J=12.8, 9.9, 3.2Hz, 2H), 1.45 (tdd, J=13.0, 10.5, 3.2Hz, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ 34.97; ESI-MS (m/z): 453 [MH]⁺。

[0614] D. 合成叔丁基4-(3-(4-((氟磺酰基)氧基)苯基)脲基)哌啶-1-羧酸盐



异氰基苯基氟化硫

[0616] D(a). 通过在DCM中用3当量Et₃N使4-氨基苯基和硫酸氟化物反应6小时可容易地制备和分离棕色固体4-氨基苯基氟代硫酸盐 (mp 41-42 °C), 产率91% (8.0g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.7Hz, 1H), 3.87 (br s, 1H); ¹³C NMR (101MHz, CDCl₃) δ146.9, 142.1, 121.8, 115.6, 115.5; ¹⁹F NMR (376MHz, CDCl₃) δ+35.5;

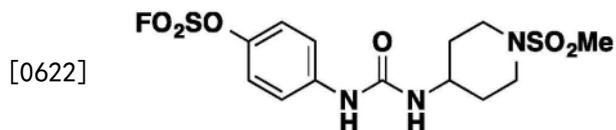
[0617] EI-MS (m/z): 191 [M]⁺。

[0618] D(b). 通过4-氨基苯基氟代硫酸盐与三光气和三乙胺二氯甲烷 (DCM) 溶液反应制备4-异氰基苯基氟化硫。



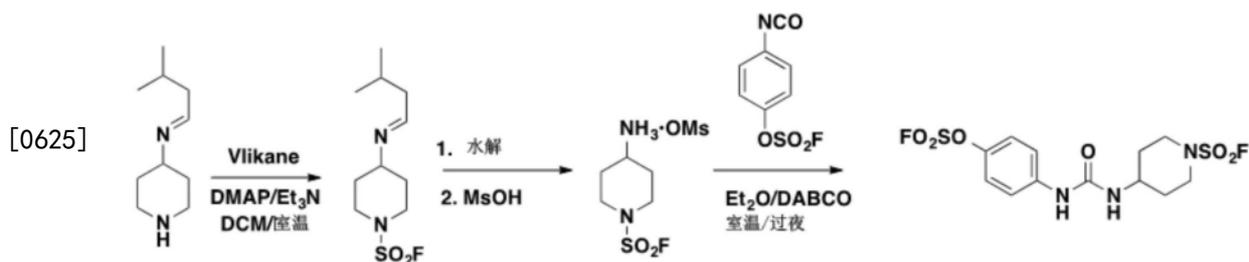
[0620] D(c). 通过异氰酰苯基氟化硫与Boc保护的氨基哌啶反应制备叔丁基4-(3-(4-(氟磺酰基)氧基)苯基)脲基)哌啶-1-羧酸盐, 如上所述, 并分离获得白色固体。粗产物通过柱层析纯化 (50:50己烷:EtOAc, Rf:0.15) 以获得白色固体 (0.25mmol规模, 93mg, 两步产率88%); ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.57-7.47 (m, 2H), 7.39-7.23 (m, 2H), 3.99 (dt, J=14.1, 3.7Hz, 2H), 3.75 (tt, J=10.5, 4.1Hz, 1H), 2.96 (s, 2H), 2.01-1.78 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44-1.27 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ35.02; ESI-MS (m/z): 318 [MH]⁺-100。

[0621] E. 合成4-(3-(1-甲磺酰)哌啶-4-基)脲基)苯基氟化硫



[0623] 通过如上所示D(c)中的相同的一般方法, 通过用N-甲磺酰哌啶化合物取代Boc保护的哌啶化合物, 制备4-(3-(1-甲磺酰)哌啶-4-基)脲基)苯基氟化硫; mp 227-229; ¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.56-7.48 (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, 4.1Hz, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ35.00; ESI-MS (m/z): 396 [MH]⁺。

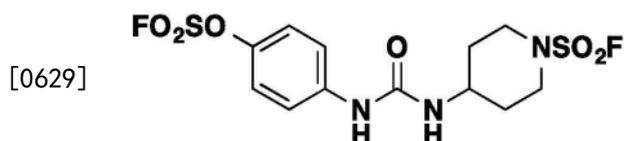
[0624] F. 合成4-(3-(1-(氟磺酰)哌啶-4-基)脲基)苯基氟化硫



[0626] F(a). 合成氨磺酰氟化物的一般程序。在圆底烧瓶中,在二氯甲烷(0.33M)混合仲胺(1当量)、N,N-二甲氨基吡啶(DMAP;0.5-1当量)和三乙胺(2当量),填充至圆底烧瓶三分之一的容量。圆底烧瓶用隔膜密封并排除空气。从气球引入 SO_2F_2 气体。在室温下,剧烈搅动该反应混合物约3-18小时,通过GC或LC-MS监测进展。完成后,浓缩混合物,溶于EtOAc,用1N HCl和卤水洗涤,在 MgSO_4 中干燥,浓缩以提供所需化合物,通常是非常纯的形式。在一些情形下,通过短硅胶柱进行进一步的纯化。

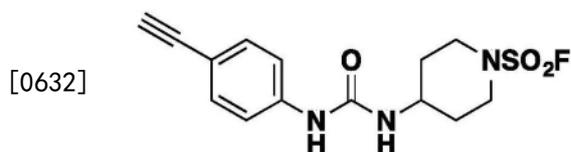
[0627] F(b). 根据F(a)的一般程序,用0.5当量DMAP和2当量 Et_3N 制备4-((3-甲基丁烯基)氨基)哌啶-1-氨磺酰氟化物完成后,反应混合物用水洗涤、干燥并浓缩。获得的产物为黄色油(1.8g,产率70%, ^1H NMR说明存在DMAP污染)。对于表征,亚胺基水解(用异丙醇/水混合物在 50°C 下处理1.5h),接着用甲磺酸(MsOH)处理,制备货架期稳定的盐(17-8a)。EI-MS(m/z):183[MH] $^+$ 。

[0628] F(c). 4-(3-(1-(氟磺酰)哌啶-4-基)脲基)苯基氟化硫



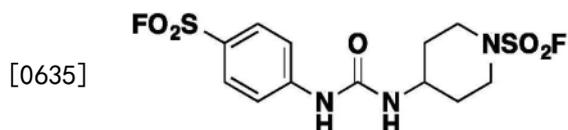
[0630] 制备4-(3-(1-(氟磺酰)哌啶-4-基)脲基)苯基氟化硫并分离为白色固体。粗产物通过柱色谱纯化(50:50己烷:EtOAc,Rf 0.57)以产生白色固体产物;mp $168-170^\circ\text{C}$; ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 7.54-7.48(m,2H),7.33-7.27(m,2H),3.88-3.80(m,2H),3.77(td,J=6.4,3.2Hz,1H),3.24(ddt,J=13.1,11.5,3.0Hz,2H),2.11-1.98(m,2H),1.59(dtd,J=13.7,11.0,4.2Hz,2H); ^{19}F NMR(376MHz,甲醇- d_4) δ 35.06;ESI-MS(m/z):400[MH] $^+$ 。

[0631] G. 合成4-(3-(4-乙炔苯基)脲基)哌啶-1-磺酰氟化物



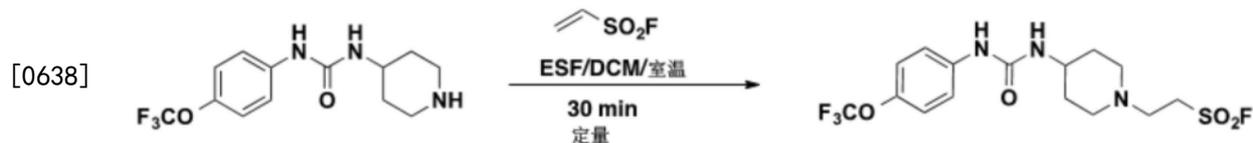
[0633] 根据F(a)的一般程序,从1-乙炔基-4-苯异氰酸酯制备并分离白色固体4-(3-(4-乙炔苯基)脲基)哌啶-1-磺酰氟化物粗产物通过柱色谱纯化(50:50己烷:EtOAc,Rf 0.70)以产生白色固体产物;mp $227-229^\circ\text{C}$; ^1H NMR(400MHz,甲醇- d_4) δ 7.33(s,4H),3.89-3.80(m,2H),3.80-3.70(m,1H),3.34(s,1H),3.27-3.19(m,2H),2.11-1.97(m,2H),1.68-1.52(m,2H); ^{19}F NMR(376MHz,甲醇- d_4) δ 39.06;ESI-MS(m/z):326[MH] $^+$ 。

[0634] H. 合成4-(3-(4-(氟磺酰基)苯基)脲基)哌啶-1-磺酰氟化物



[0636] 根据F(a)的一般程序,从4-苯异氰酸酯磺酰氟化物制备并分离白色固体4-(3-(4-(氟磺酰基)苯基)脲基)哌啶-1-磺酰氟化物粗产物通过柱色谱纯化(50:50己烷:EtOAc,Rf 0.56)以产生黄色凝胶产物;¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.93-7.86(m,2H),7.72-7.65(m,2H),3.92-3.73(m,3H),3.29-3.21(m,2H),2.06(dt,J=13.2,3.8Hz,2H),1.71-1.52(m,2H);¹⁹F NMR(376MHz,甲醇-d₄) δ65.58,39.15;ESI-MS(m/z):384[MH]⁺。

[0637] I.合成2-(4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲基)哌啶-1-基)乙烷-1-磺酰氟化物



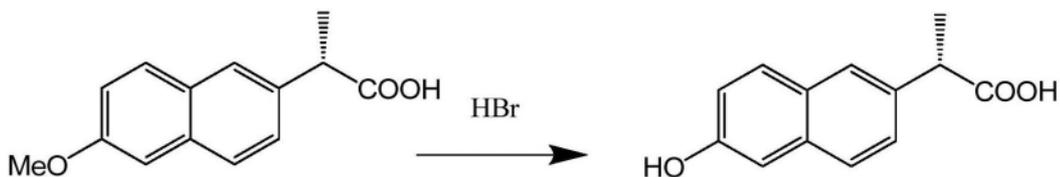
[0639] I(a).用ESF制备伯胺、仲胺的反应的一般程序(由Krutak,J.J.;Burpitt,R.D.; Moore,W.H.;Hyatt,J.A.J.Org.Chem.1979,44,3847-3858调整)。起始胺(1当量)溶于有机溶剂中(通常为CH₂Cl₂或THF,在底物中的浓度为0.1-0.5M)并用ESF(1-2.5当量)处理。在室温下,搅动该反应混合物几分钟至几小时,通过LC-MS监测。完成后,通过旋转蒸发器除去溶剂和过量的ESF,并在真空下干燥,通常提供干净产物。当提及柱色谱纯化,其用于除去微量杂质。

[0640] I(b).根据上述I(a)的一般ESF程序制备和分离黄色固体2-(4-(3-(4-(三氟甲氧基)苯基)脲基)哌啶-1-基)乙烷-1-磺酰氟化物(定量产率,22mg)。在室温下在DCM/乙腈中将哌啶化合物和1.1当量ESF(乙烯磺酰氟化物)混合。反应在10min内完成。mp 180-182°C;¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δ7.54-7.39(m,2H),7.23-7.01(m,2H),4.37(d,J=13.1Hz,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=12.8Hz,2H);¹⁹F NMR(376MHz,甲醇-d₄) δ54.78,-59.37;ESI-MS(m/z):414[MH]⁺。

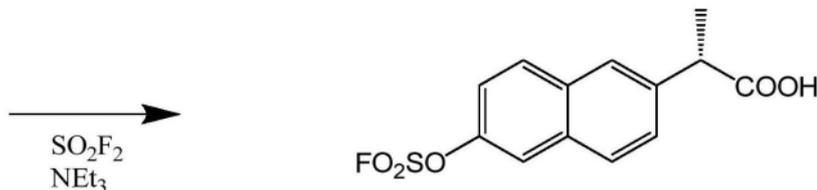
[0641] 该实例描述的氟代硫酸盐、ESF和氟代氨基磺酸盐衍生物在sEH抑制活性试验中测试。化合物展示了对人sEH的少于10nM的IC₅₀值,一些具有少于1nM的IC₅₀值。

[0642] 实例11萘普生-SF衍生物。

[0643] 萘普生从市售囊片中提取并在回流条件下用48%的氢溴酸水溶液处理,以从甲氧基取代物除去甲基。在反应完成并冷却混合物至室温后,获得的脱甲基萘普生为黄色针状晶体。晶体悬浮在包含二氯甲烷和水(3:2v/v)的溶剂中。添加三乙胺(2当量)至悬浮晶体,在氮气气氛下搅动获得的混合物10min,然后置于磺酰氟化物气氛中(通过填充磺酰氟化物并封装至反应锅的气球提供)。在磺酰氟化物与萘普生的脱甲基羟基反应完成后,在减压条件下除去挥发物。使用1M盐酸溶液调节水相pH达到中性或弱酸性,然后用乙酸乙酯提取水相。分离有机相,用卤水洗涤,并在无水硫酸钠上干燥。在过滤和浓缩后,通过快速柱层析纯化和分离萘普生-SF产物。



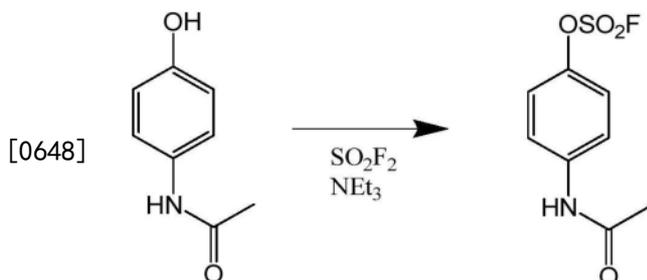
[0644]



[0645] ^1H NMR (400MHz, d_6 -DMSO) 12.45 (s, 1H), 8.20 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.15 (d, $J=9.2\text{Hz}$, 1H), 8.04 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=9.2$, and 2.8Hz , 1H), 7.62 (dd, $J=8.2$, and 2.0Hz , 1H), 3.91 (q, $J=7.2$, 1H), 1.47 (d, $J=6.8$, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, d_6 -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; ^{19}F NMR (376MHz, d_6 -DMSO) 39.03; 熔点: 146-147 $^\circ\text{C}$ (己烷/乙酸乙酯)。

[0646] 实例12扑热息痛-SF衍生物。

[0647] 在氮气环境中将扑热息痛悬浮在二氯甲烷中并添加三乙胺 (1.5当量)。混合物搅动10min, 然后引入磺酰氟化物 (通过填充磺酰氟化物的气球) 形成醋氨酚-SF类似物。在反应完成后, 在减压环境下除去溶剂, 并将残余物溶于乙酸乙酯中。过滤除去可溶盐, 溶液在真空条件下浓缩。粗产物通过快速柱层析纯化。



[0649] ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 7.63 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.30 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 2.20 (s, 3H); ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3) 168.6, 145.9, 138.3, 121.7, 121.3, 24.7; ^{19}F NMR (376MHz, CDCl_3) 36.91; 熔点: 152-153 $^\circ\text{C}$ 。

[0650] 所有引用材料, 包括在此引用的公开文献、专利申请和专利通过引用并入本文, 如同经单独和特殊说明通过引用结合每份引用材料, 并以整体陈述。

[0651] 本发明的优选实施方式, 包括发明者已知的实现本发明的最佳模式。那些优选实施方式的变化对于那些本领域普通技术人员在阅读前述描述后是显而易见的。发明人期望本领域技术人员采用合适的变形, 并且发明人希望本发明可通过本文特殊描述之外的方式进行实践。相应的, 根据适用法律的许可, 本发明包括附于此处的权利要求叙述的主题物质的所有变形和等同形式。而且, 上述组分的任何合适变形的组合也包括在本发明中, 除非本文另有说明或者除非与本文明显矛盾。

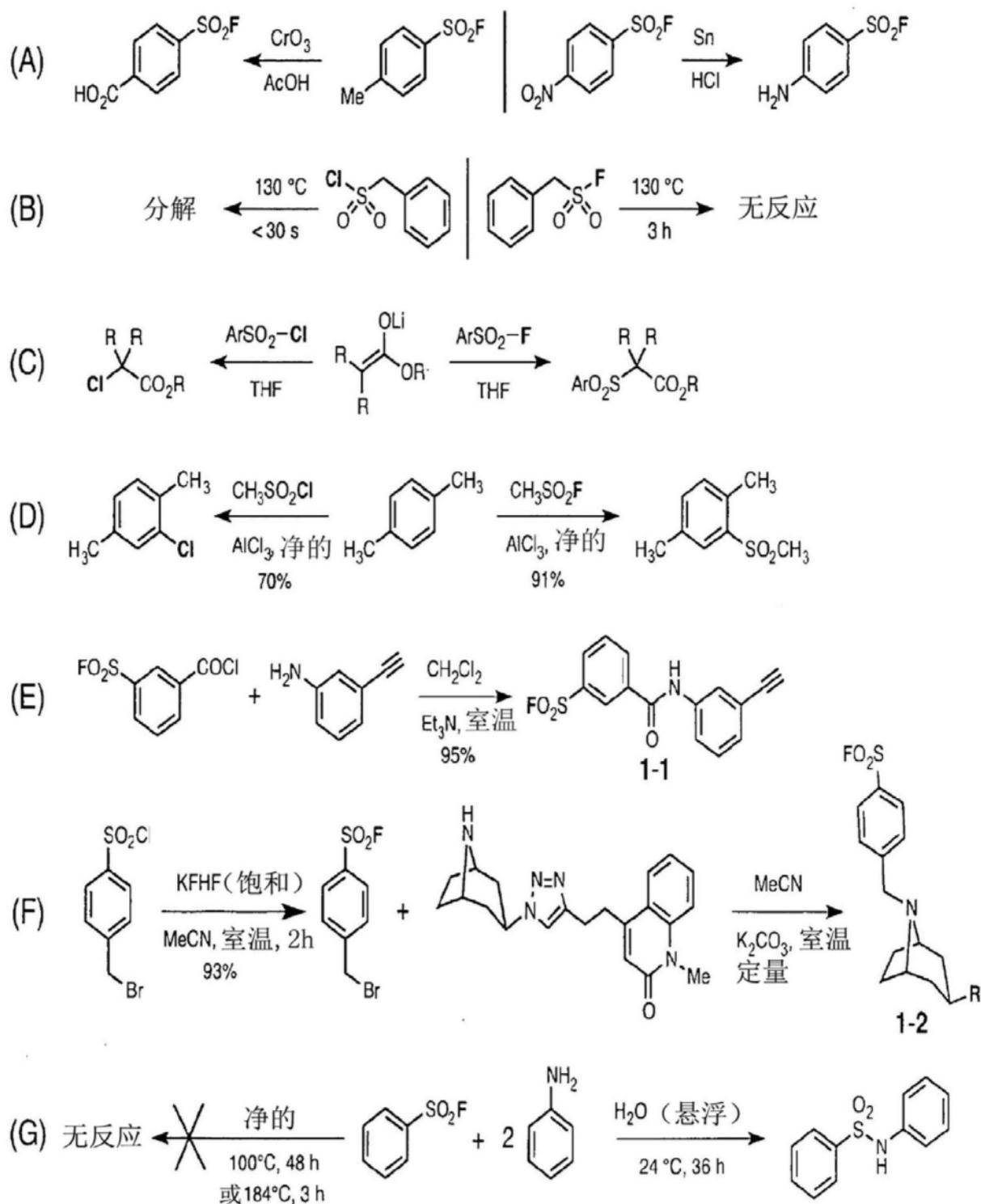


图1

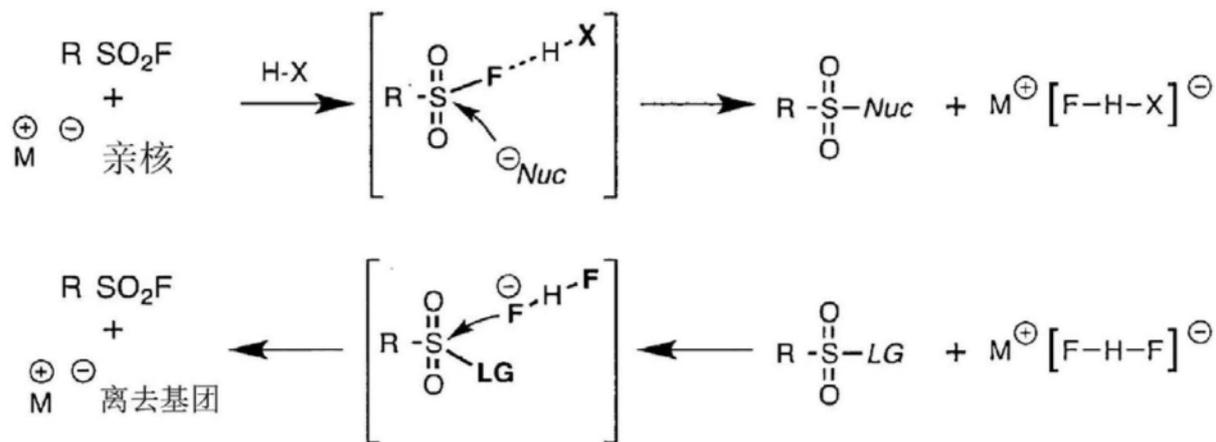


图2

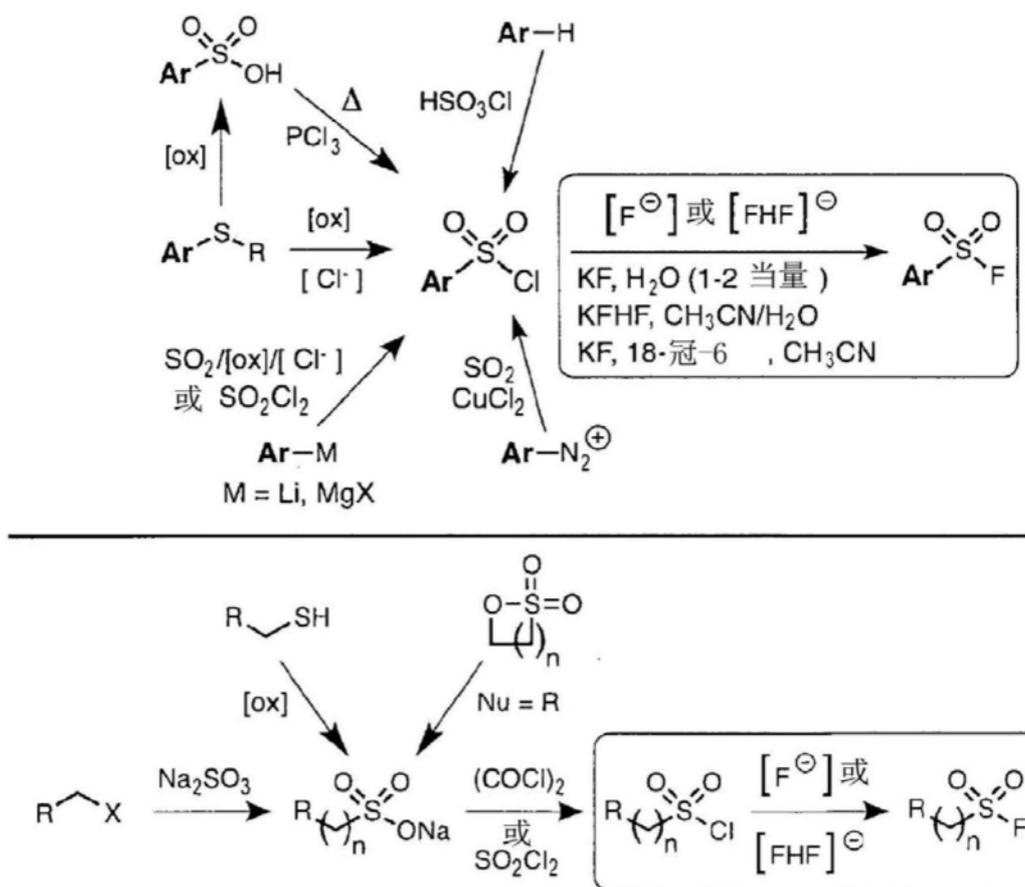


图3

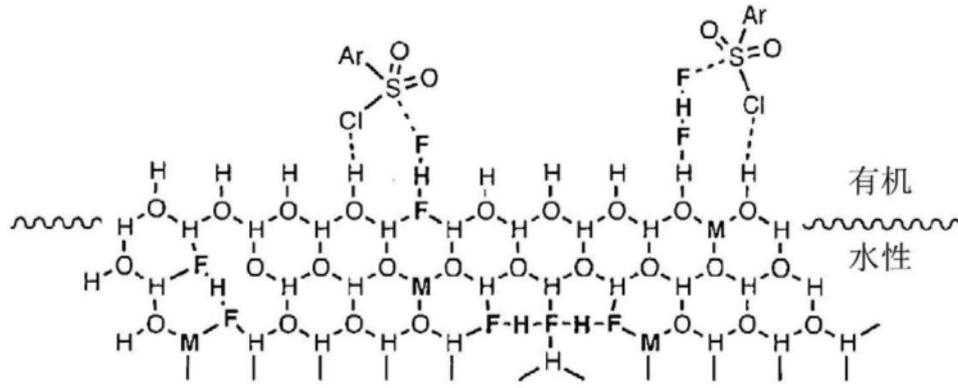


图4

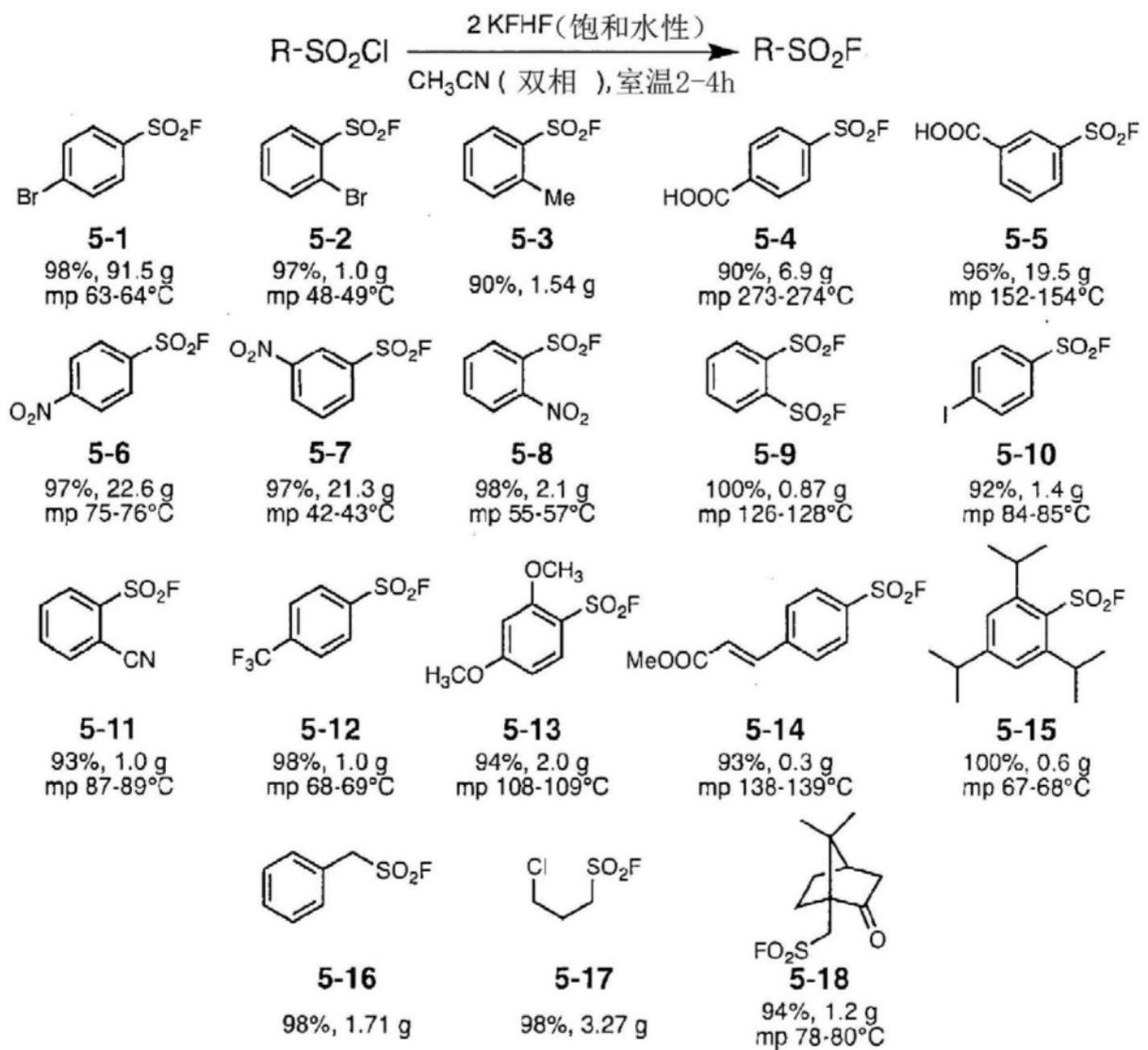


图5

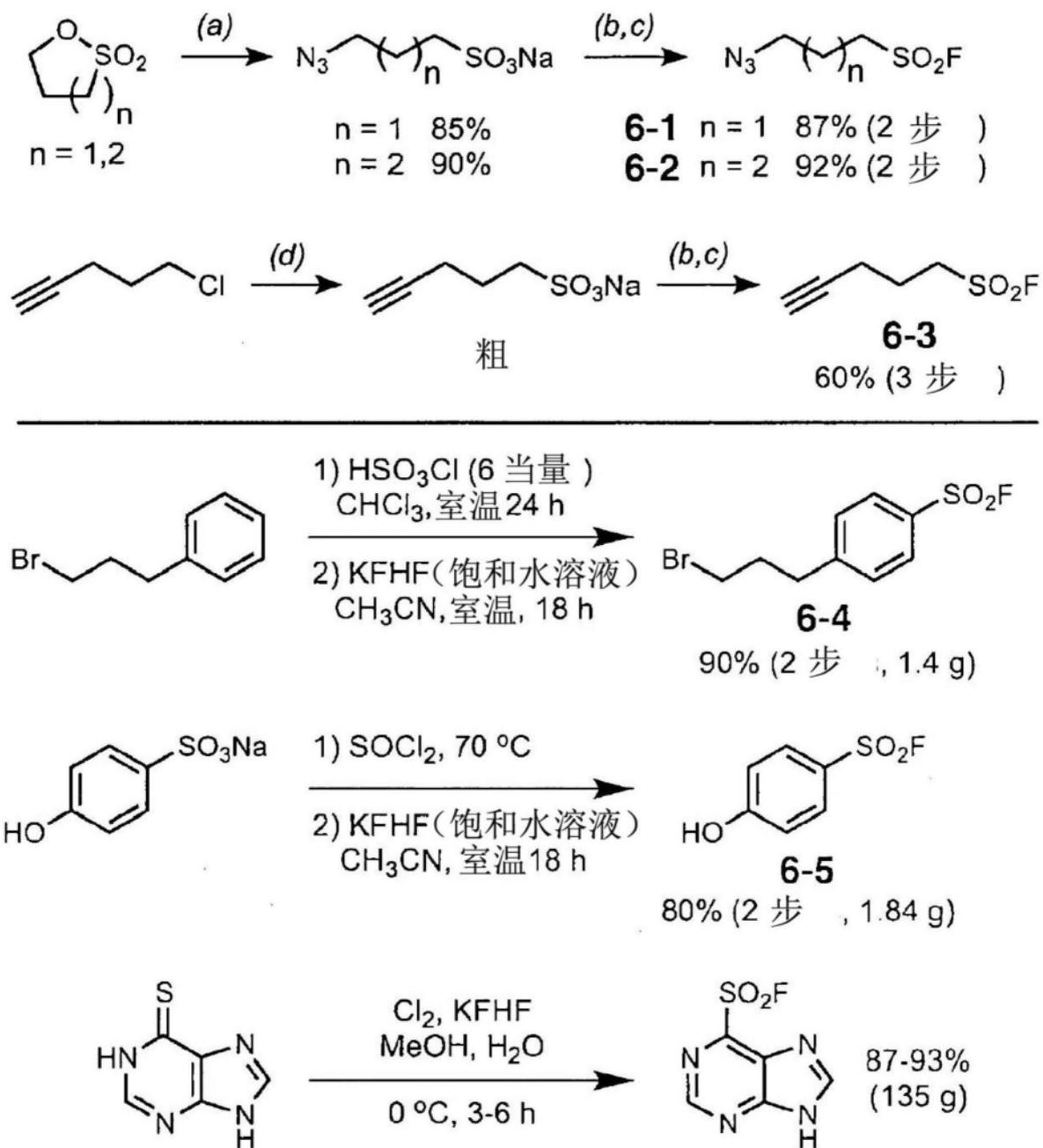


图6

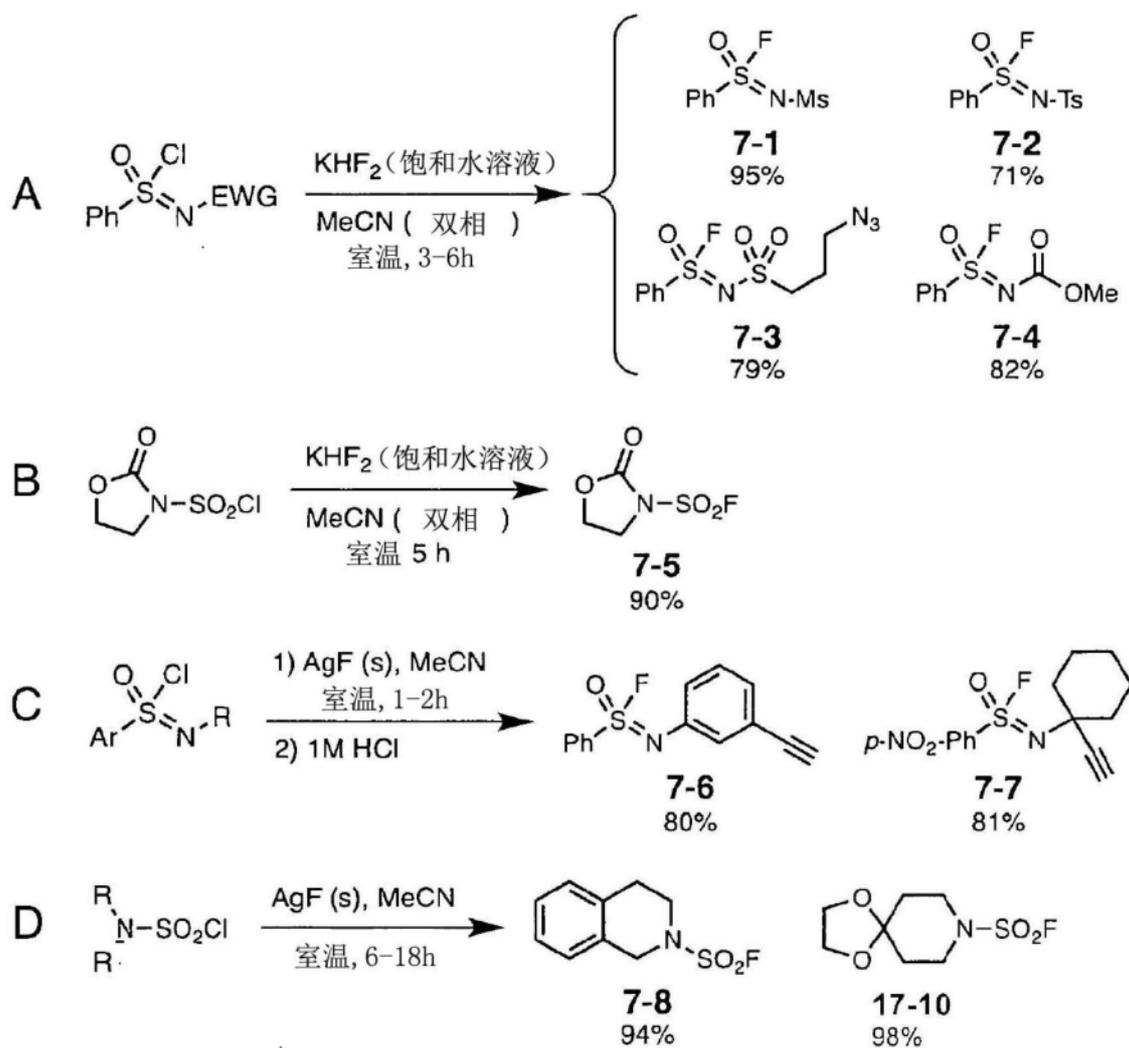


图7

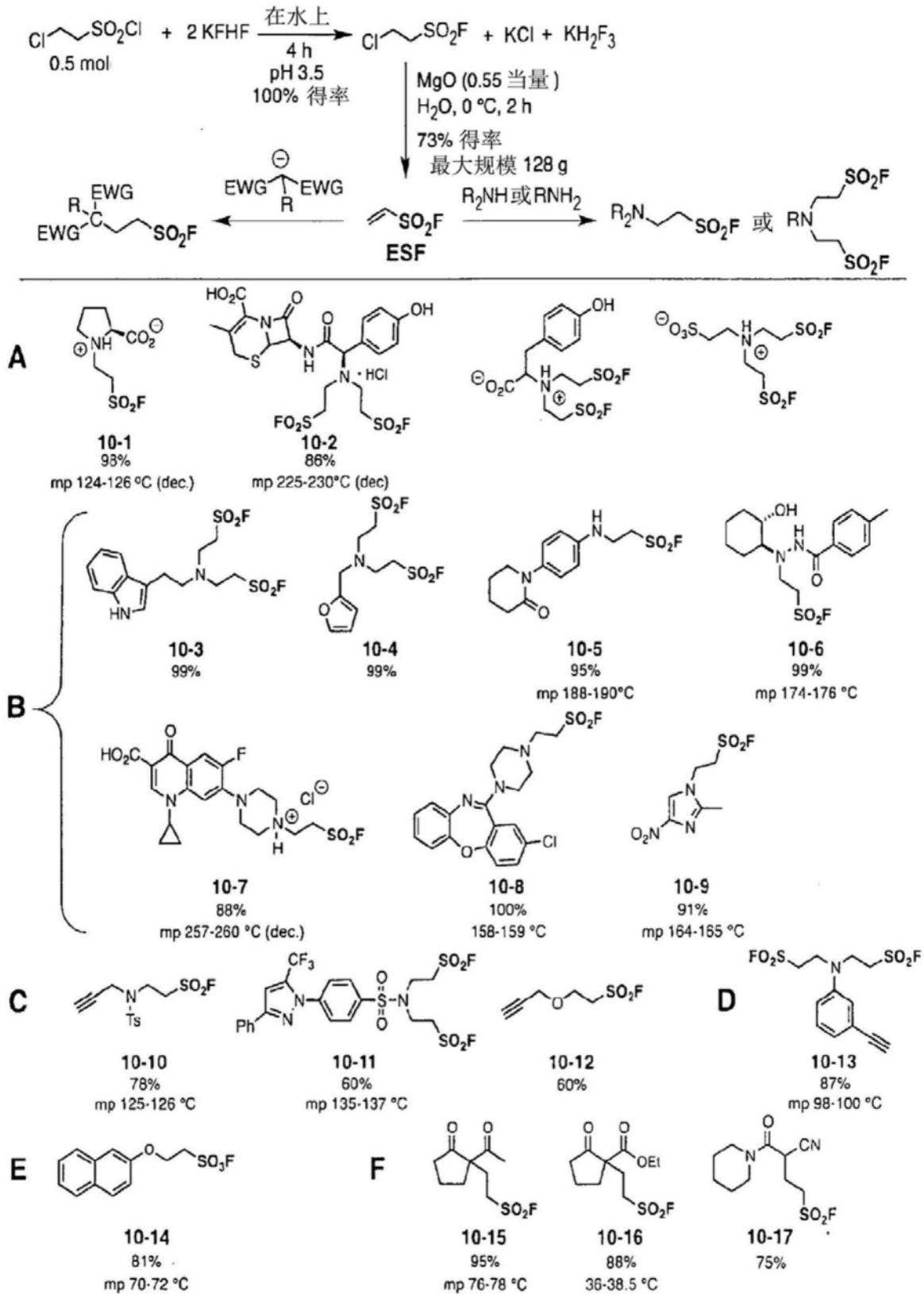


图8

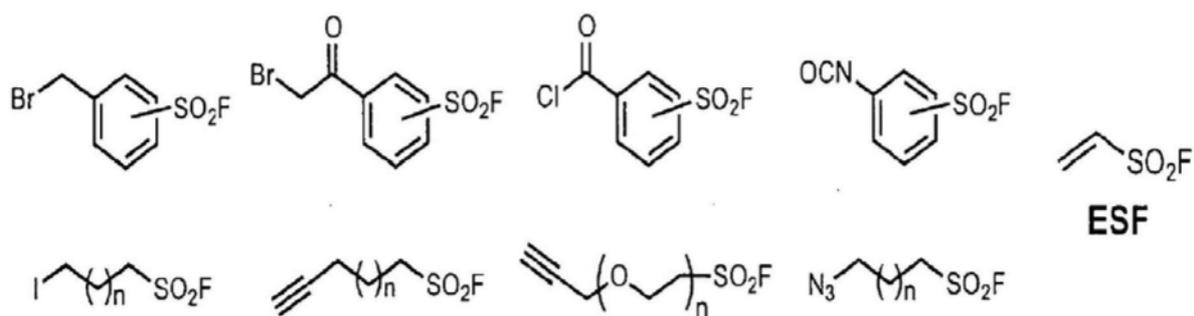


图9

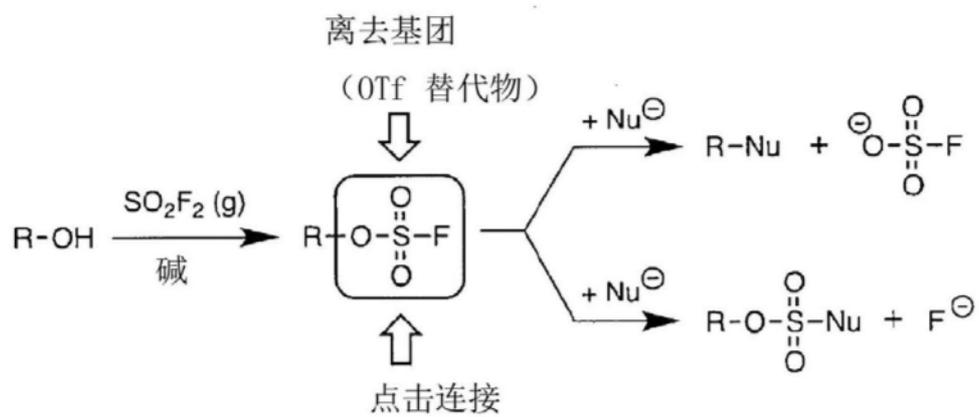


图10

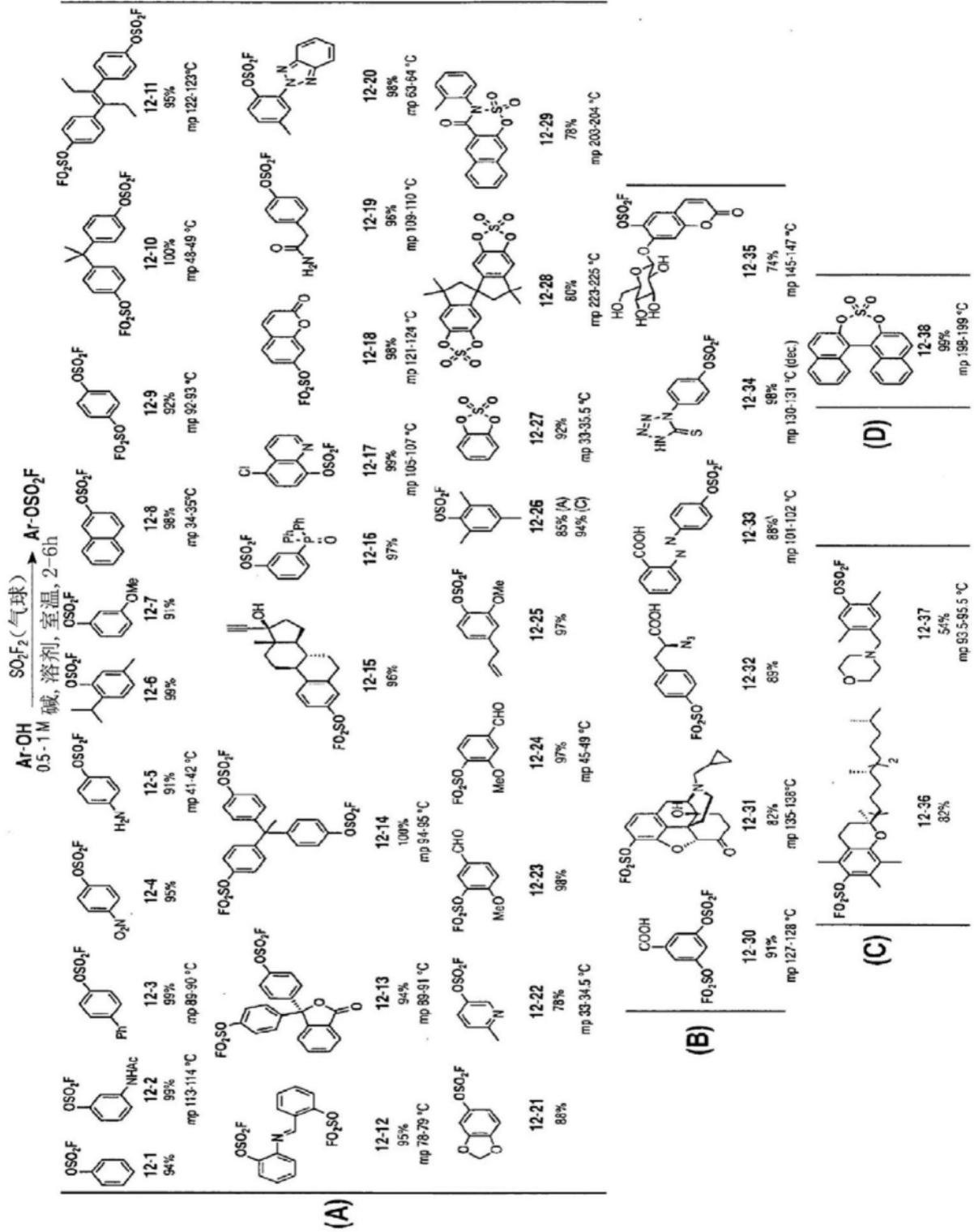


图11

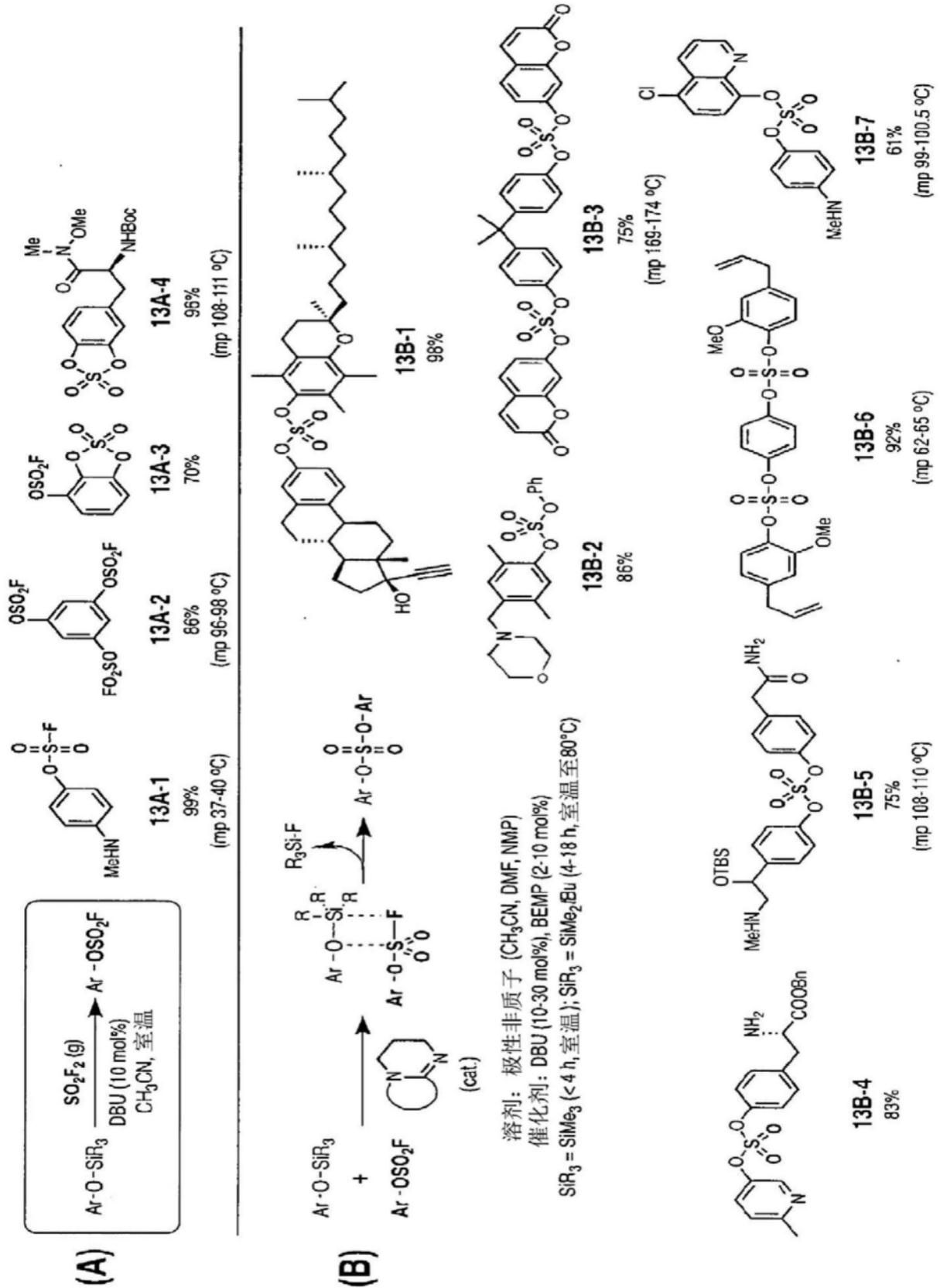


图12

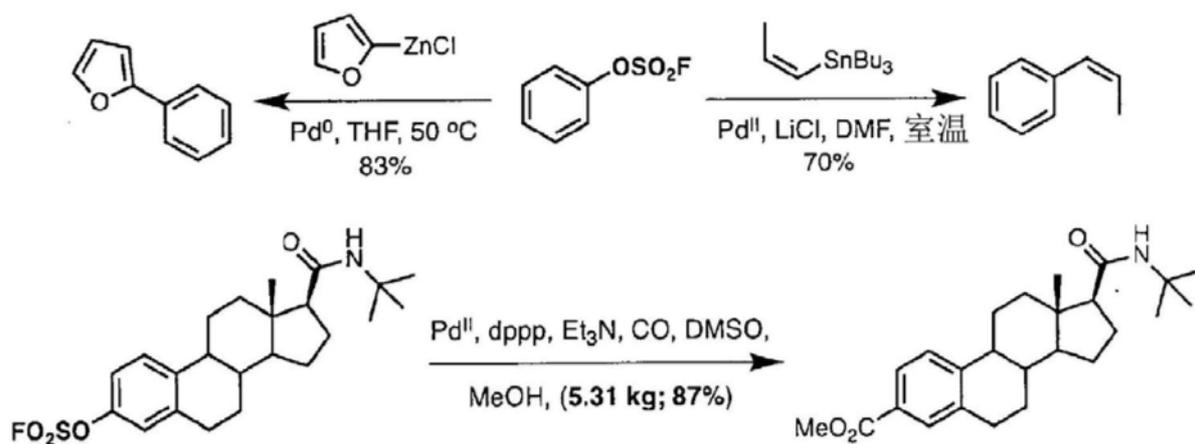


图13

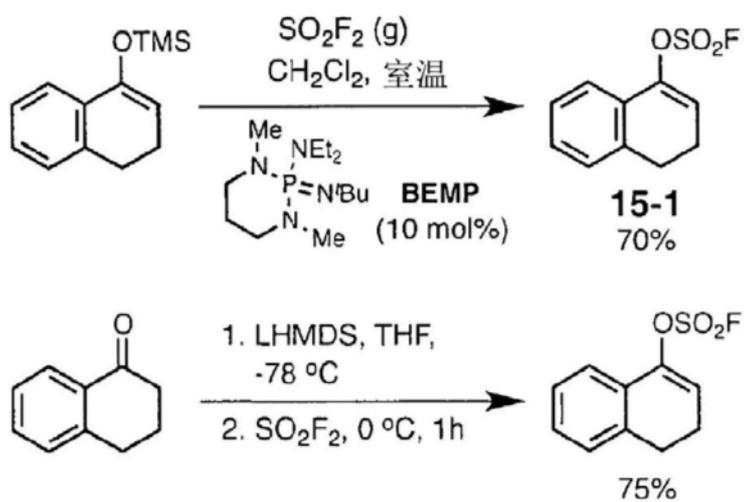


图14

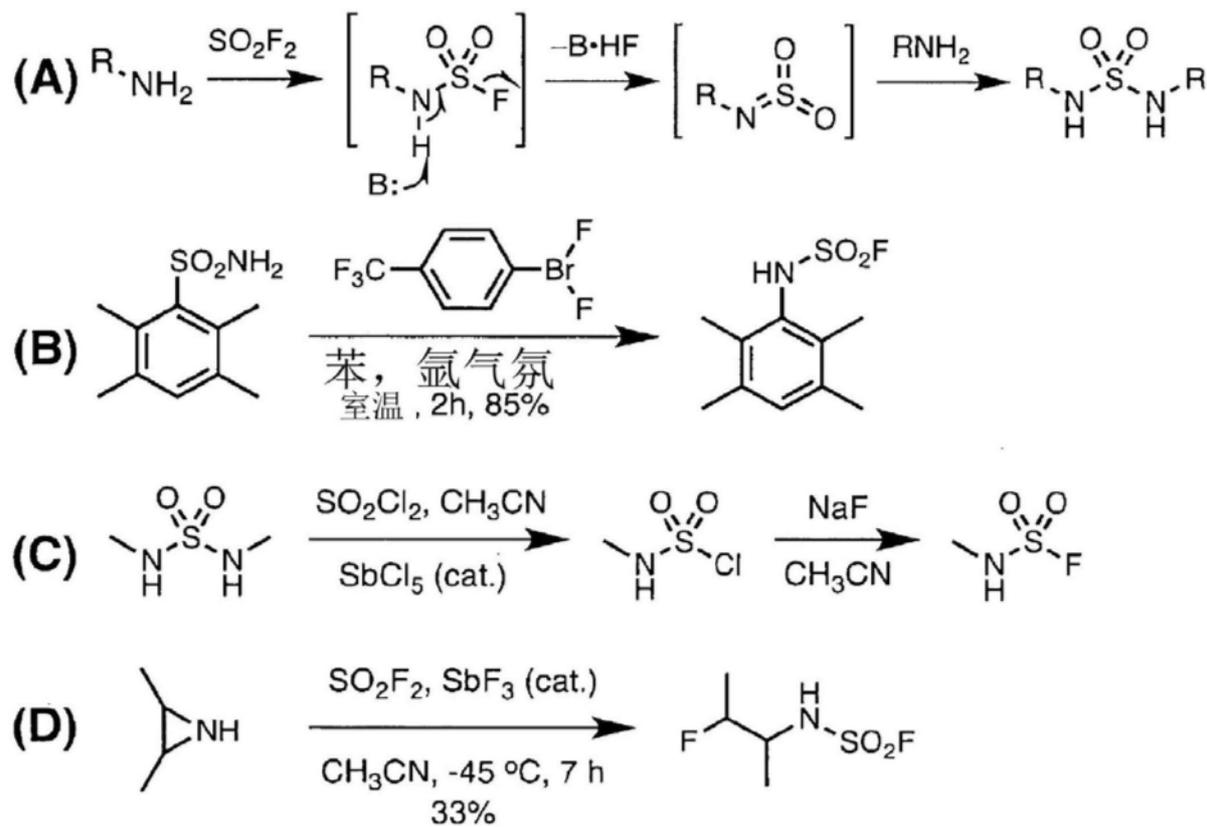


图15

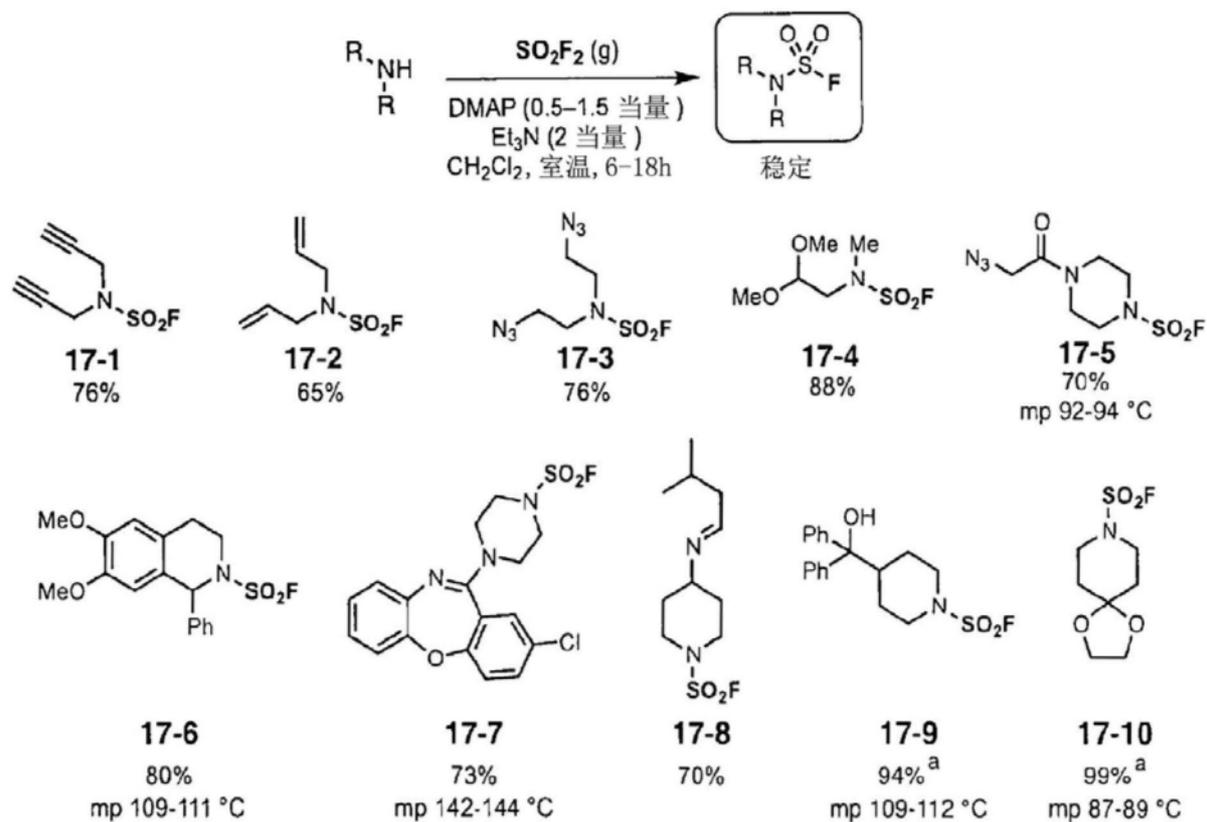


图16

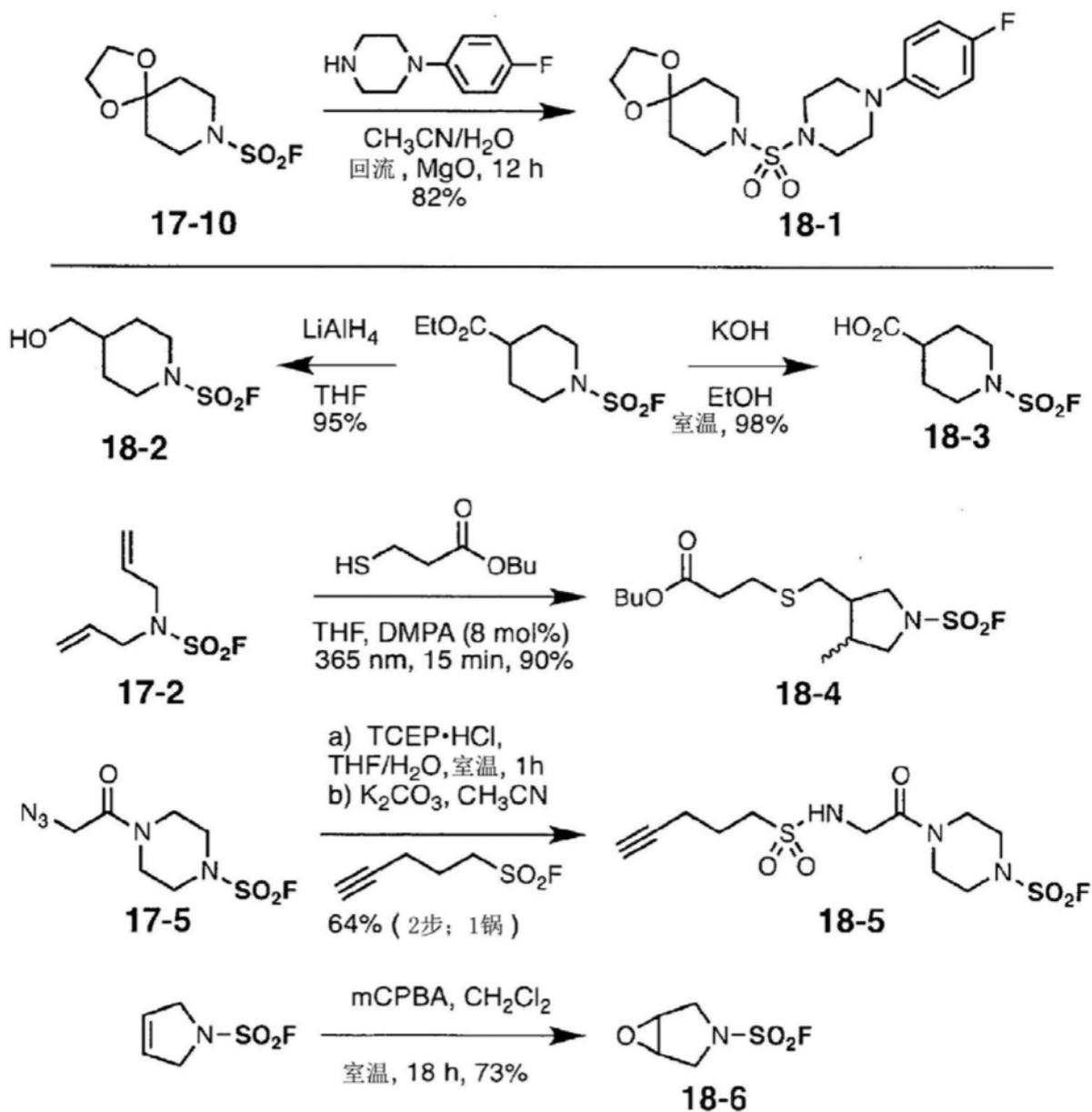


图17

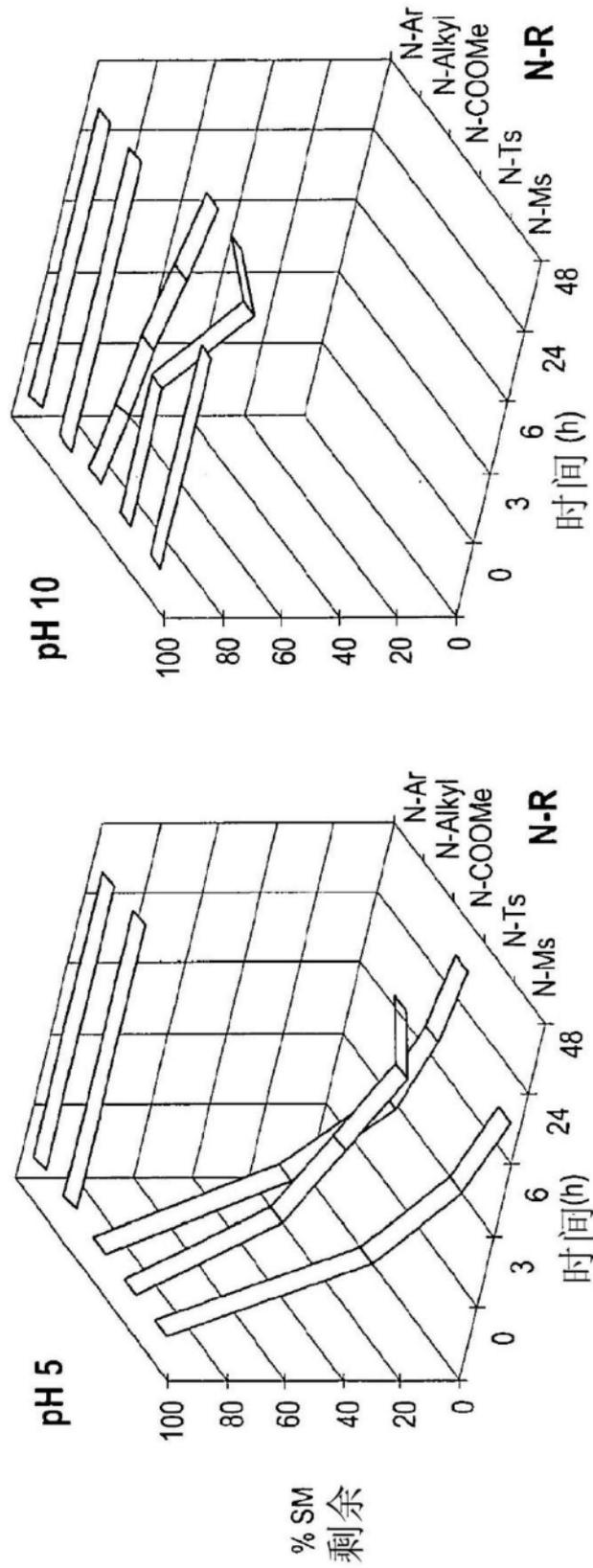


图18

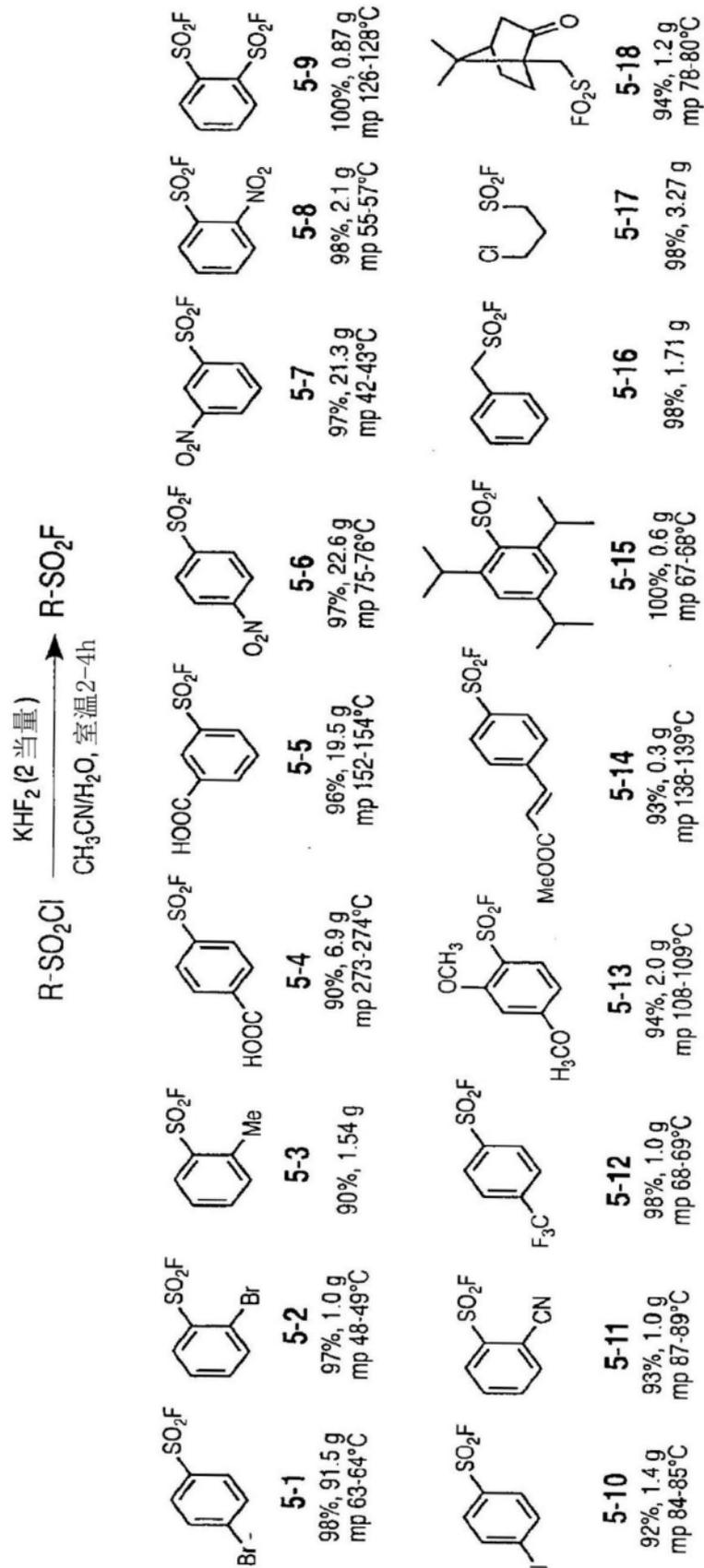


图19

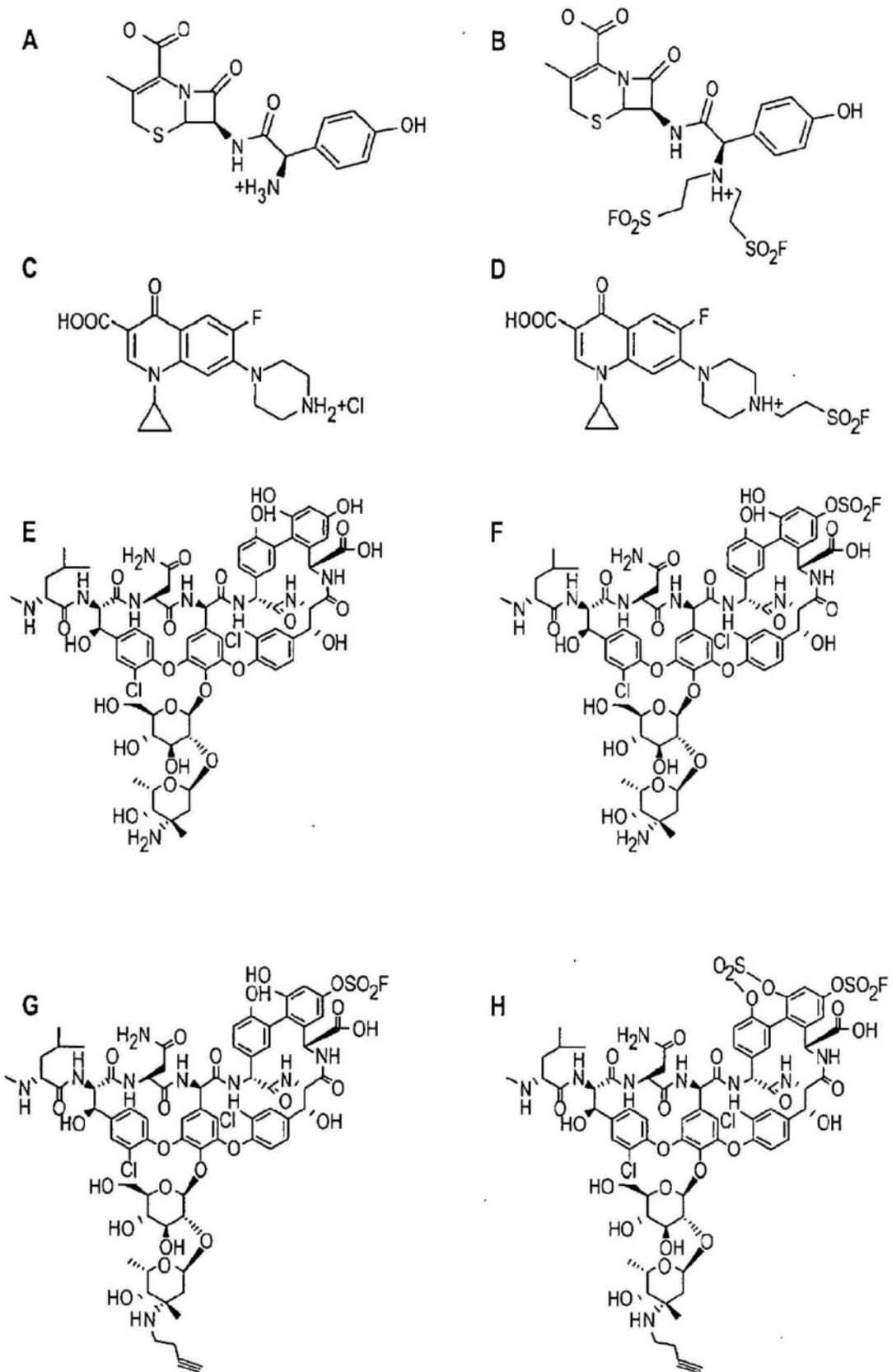


图20

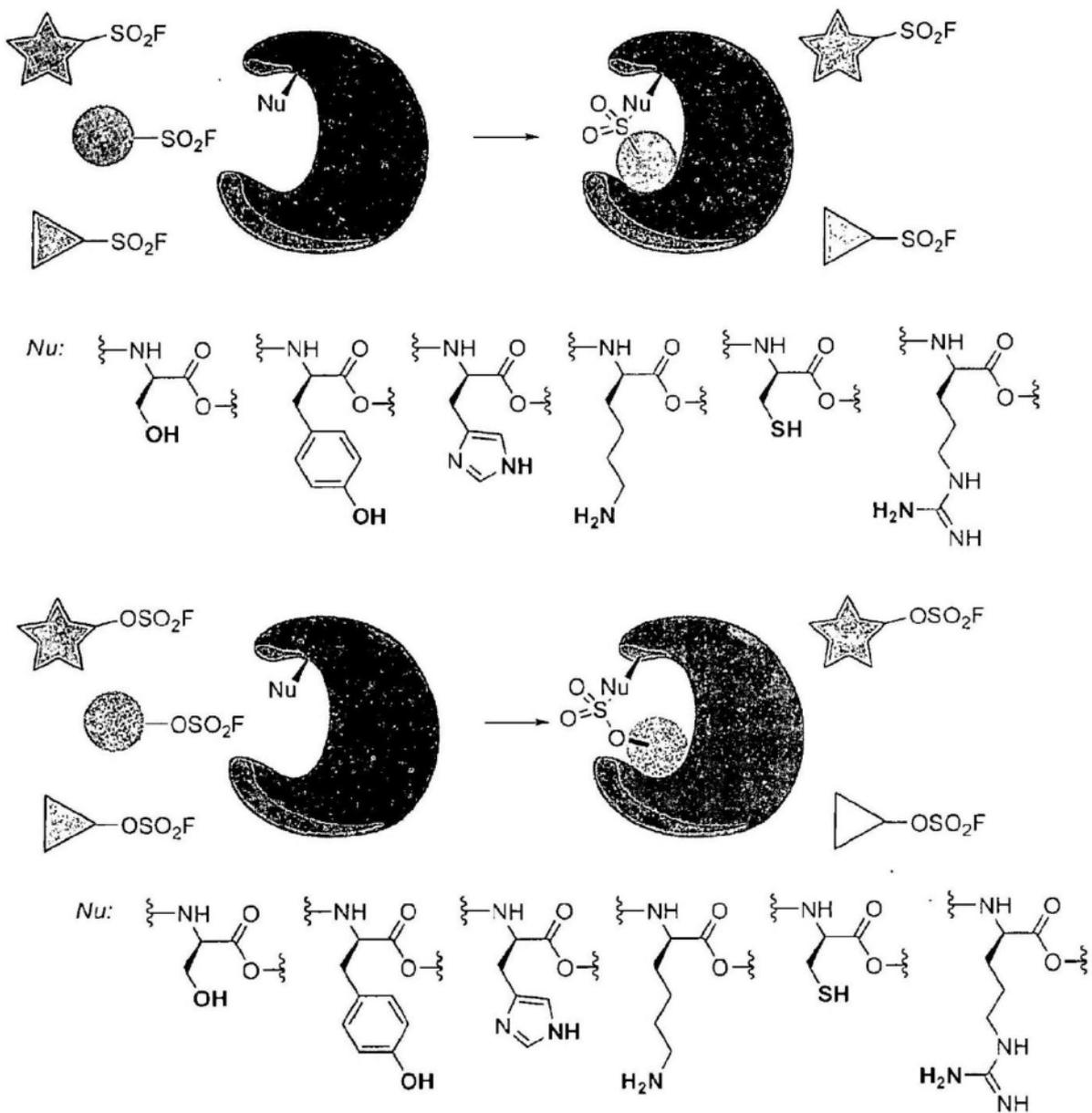


图21

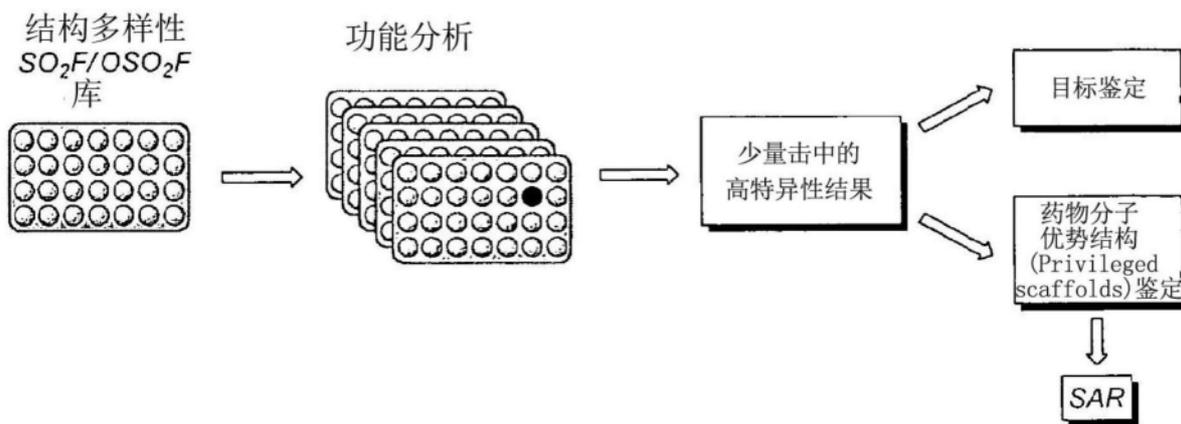


图22

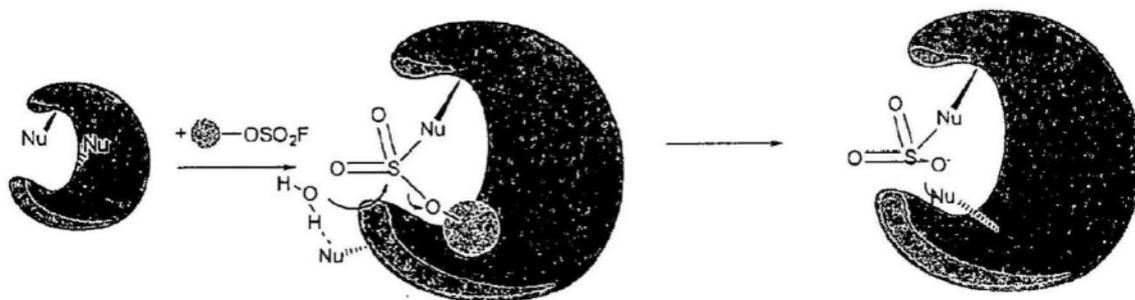


图23

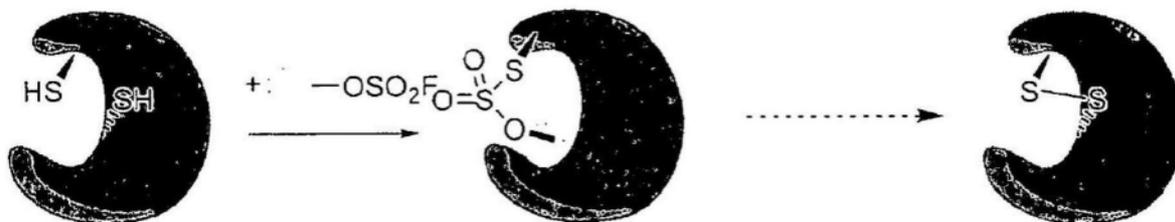


图24

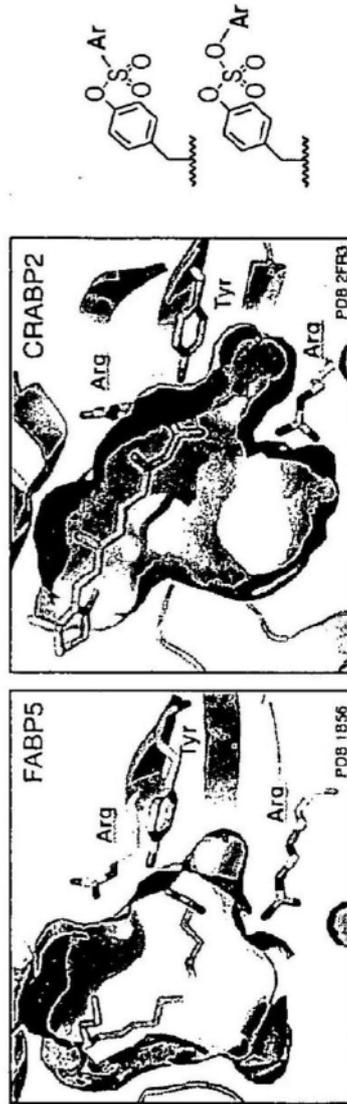


图26

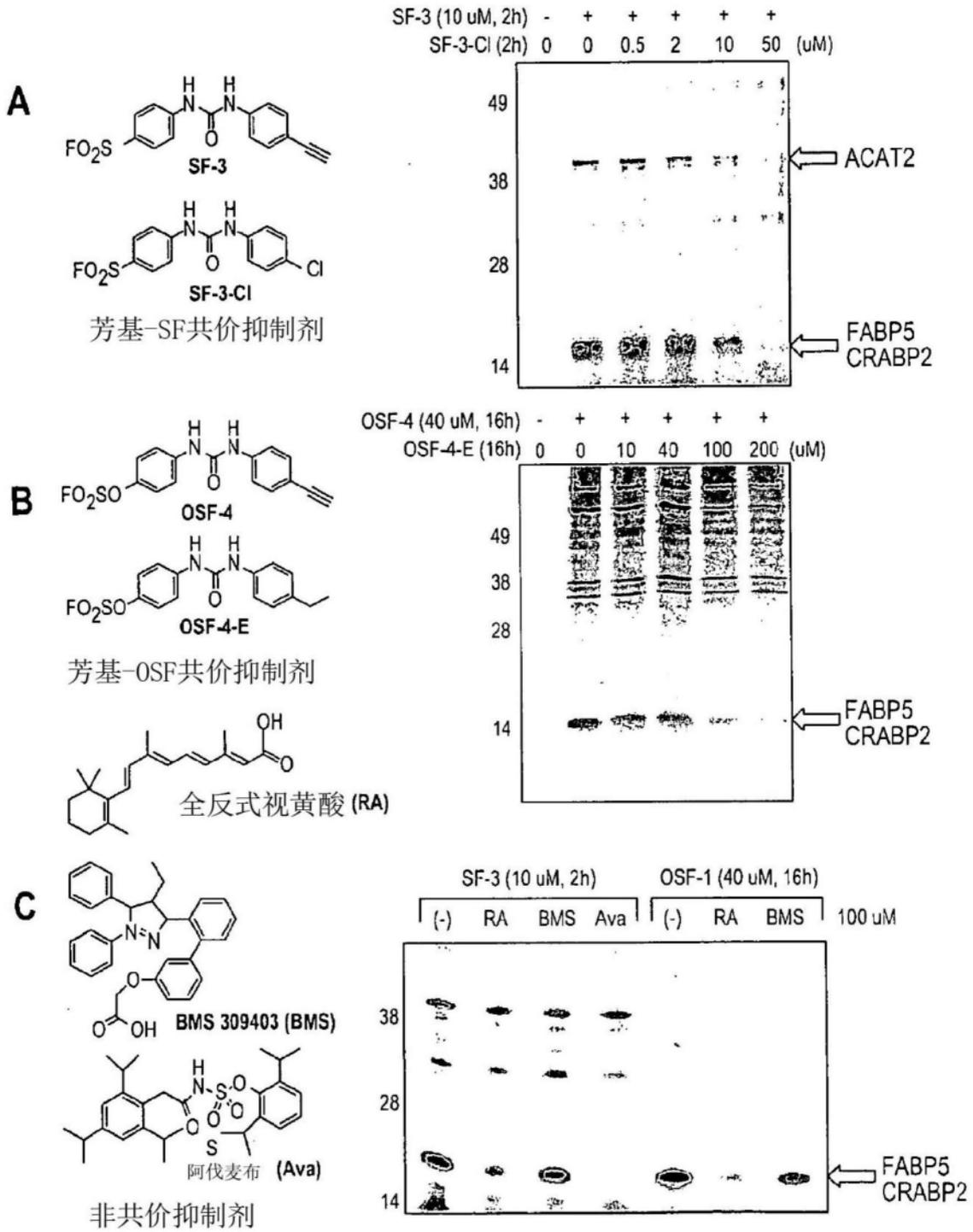


图27

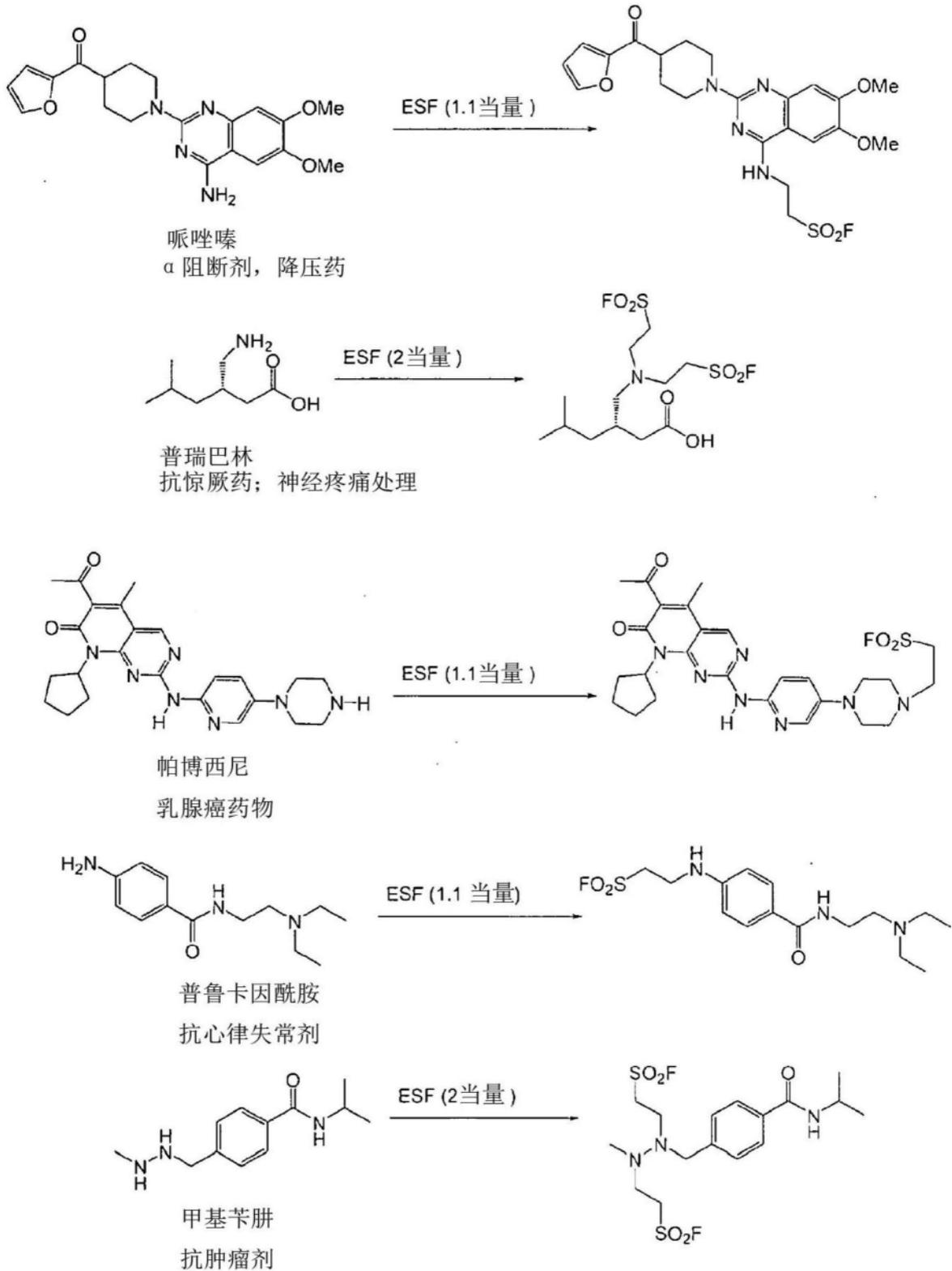


图28

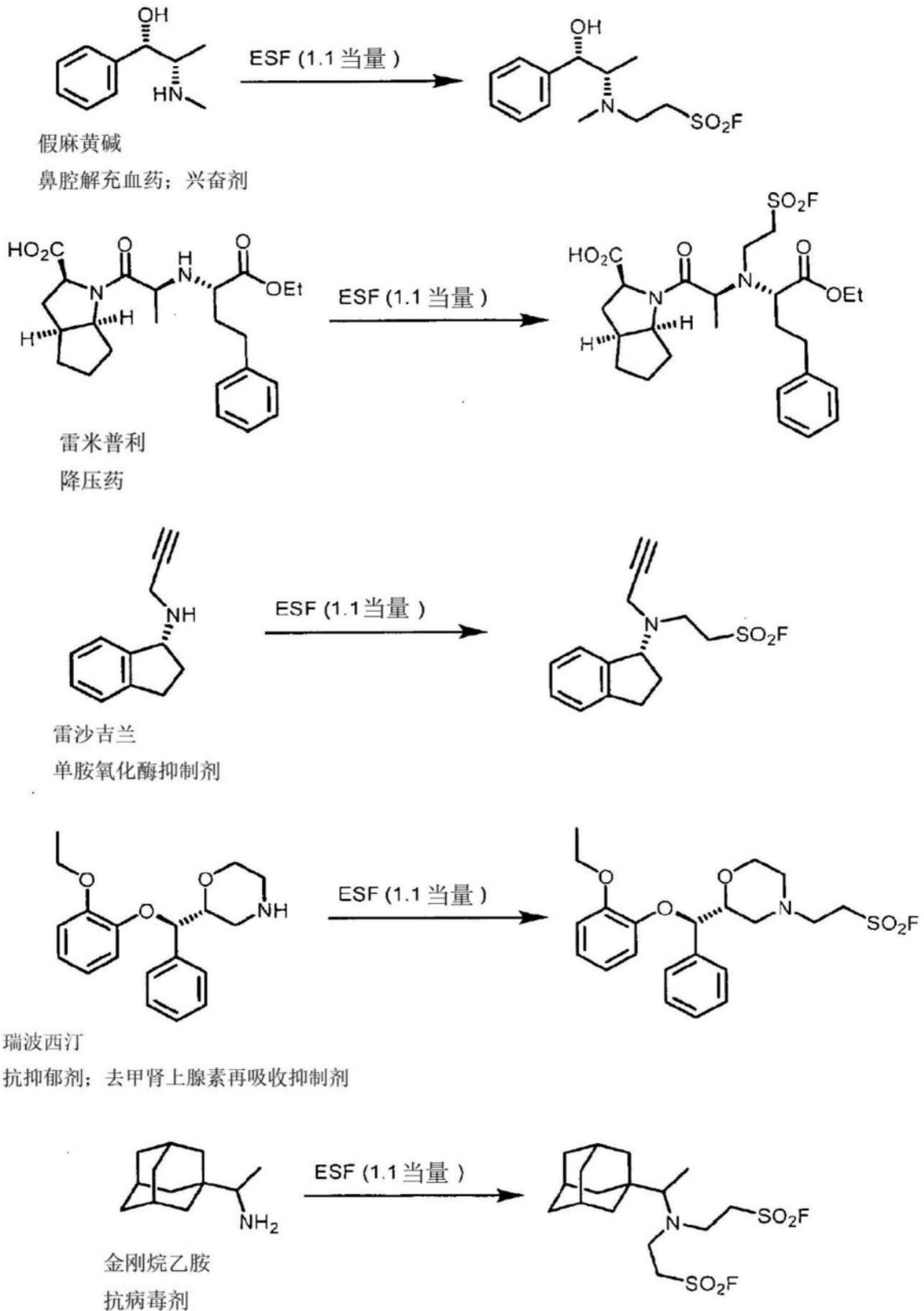


图29

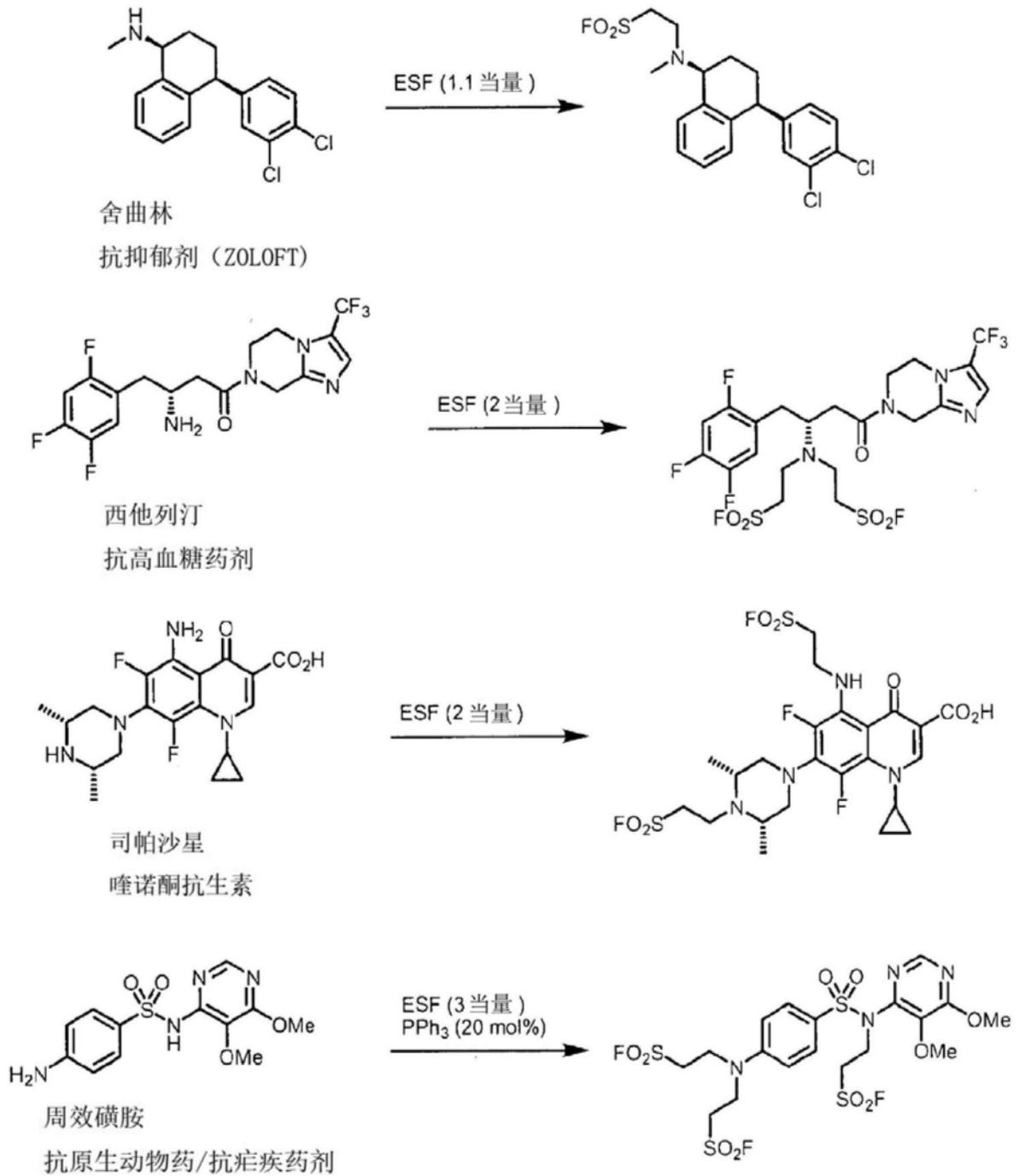


图31

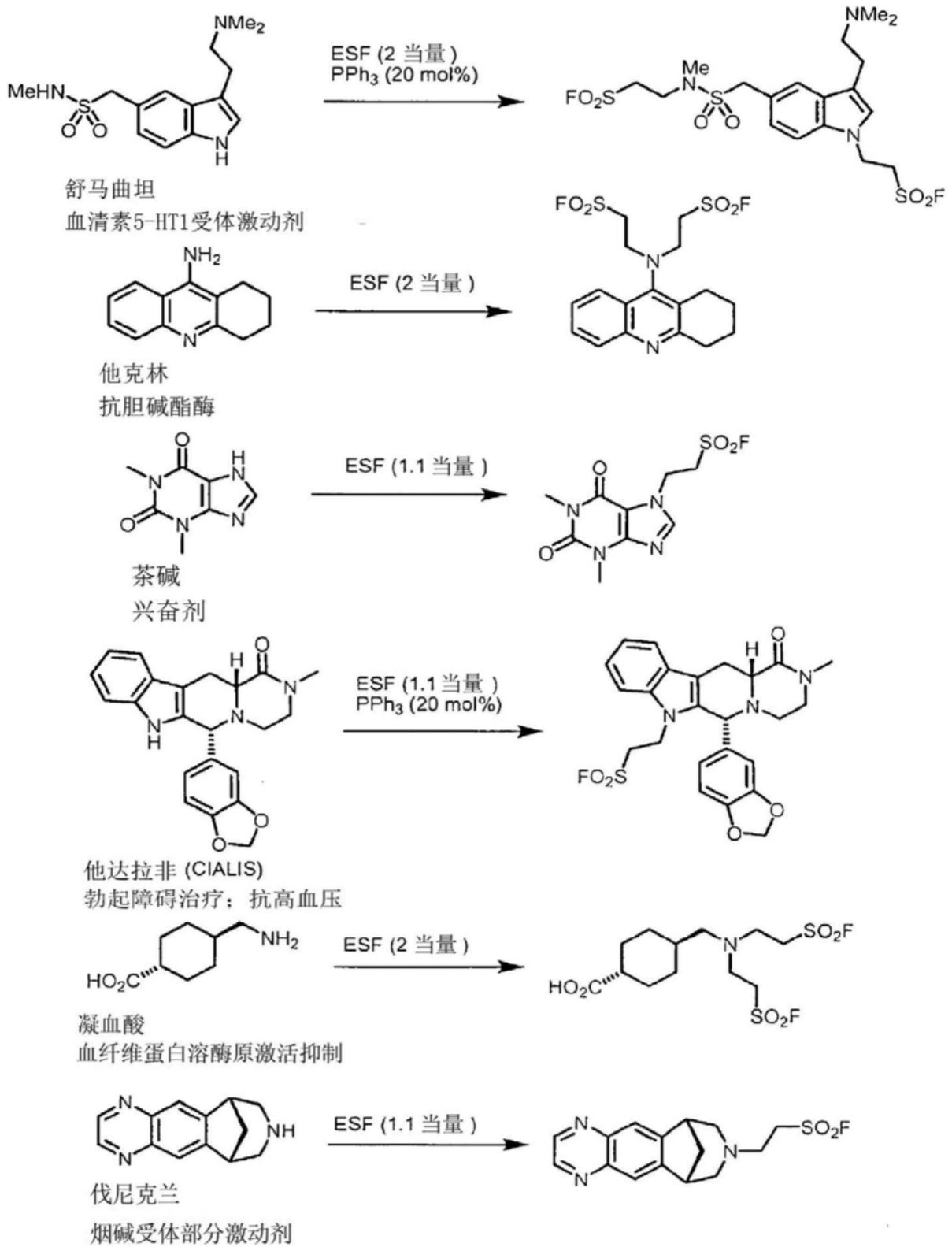


图32

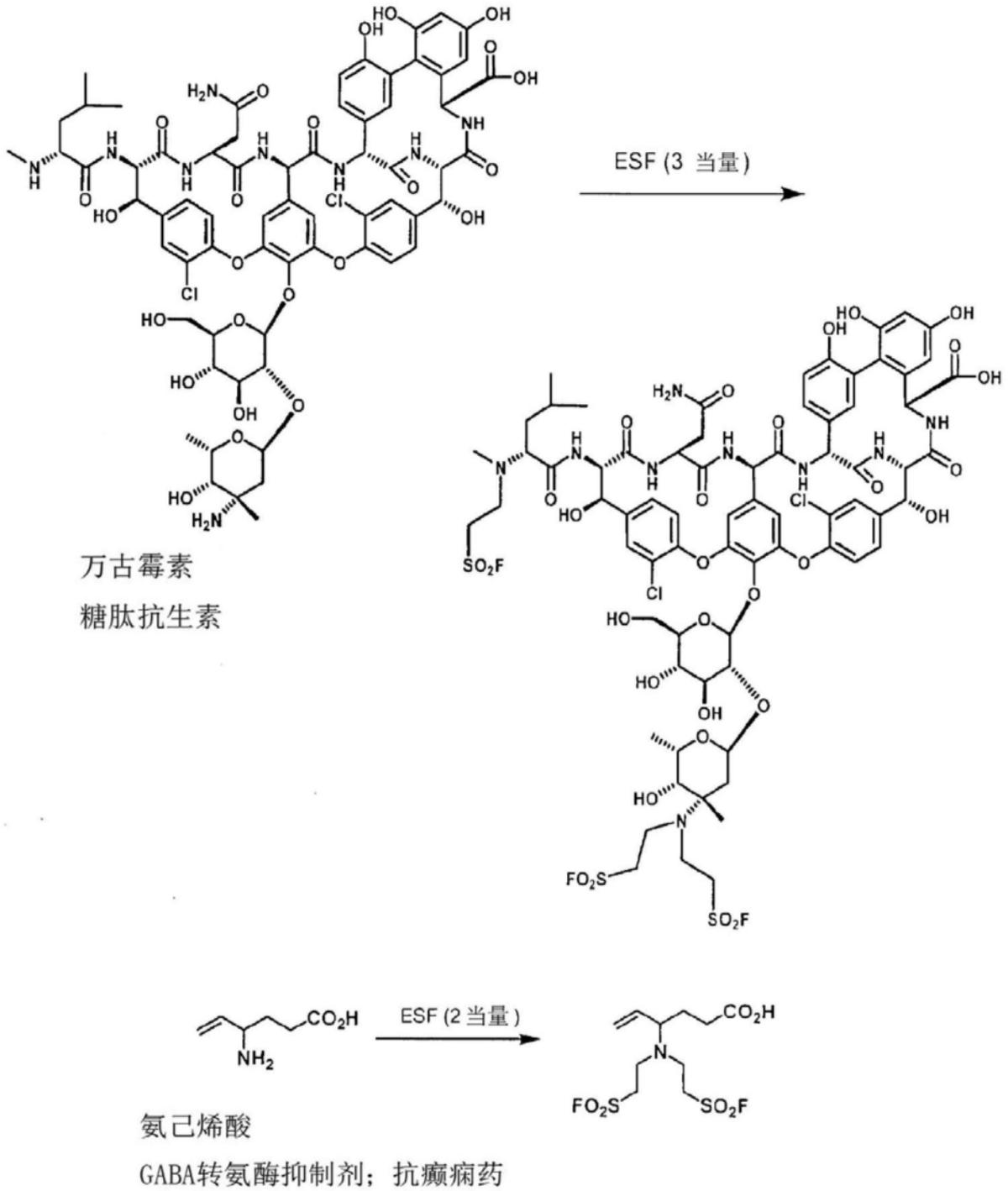
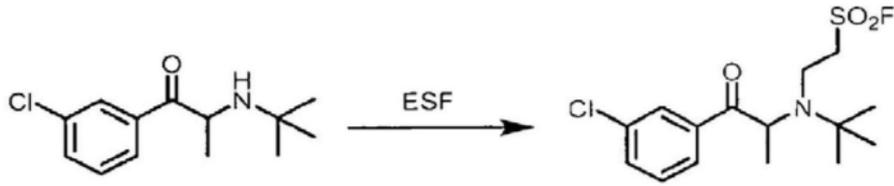
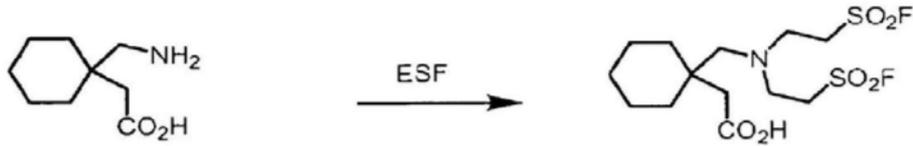


图33



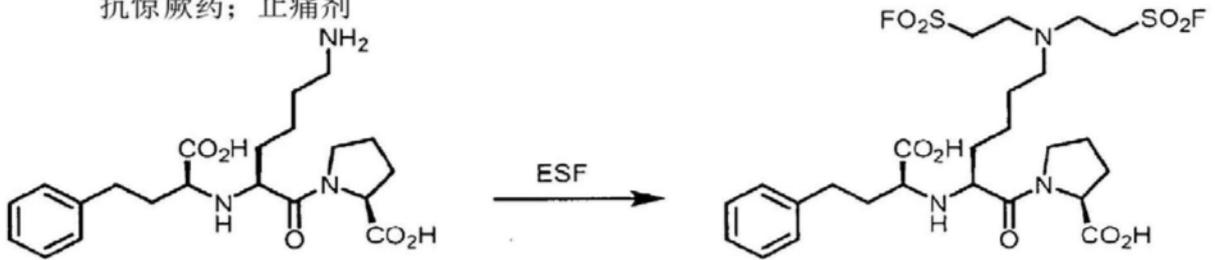
丁氨苯丙酮

抗抑郁剂；盐酸盐，作为WELLBUTRIN销售



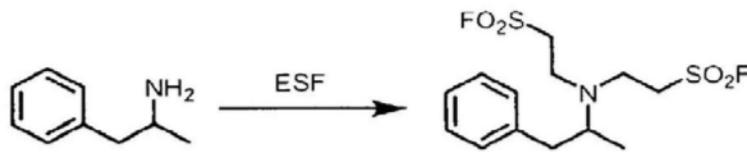
加巴喷丁

抗惊厥药；止痛剂



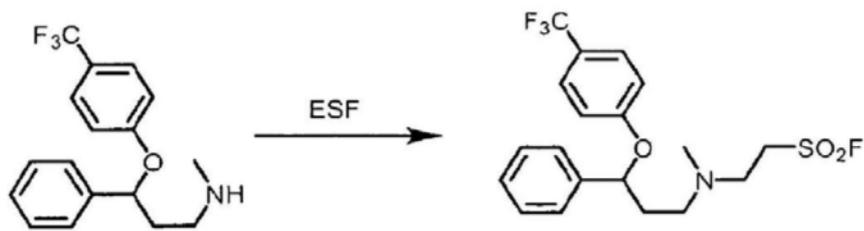
赖诺普利

血管紧张素转化酶（AEC）抑制剂；降压药



苯丙胺

兴奋剂



氟西汀（PROZAC）

选择性血清素再吸收抑制剂；看抑郁剂

图34

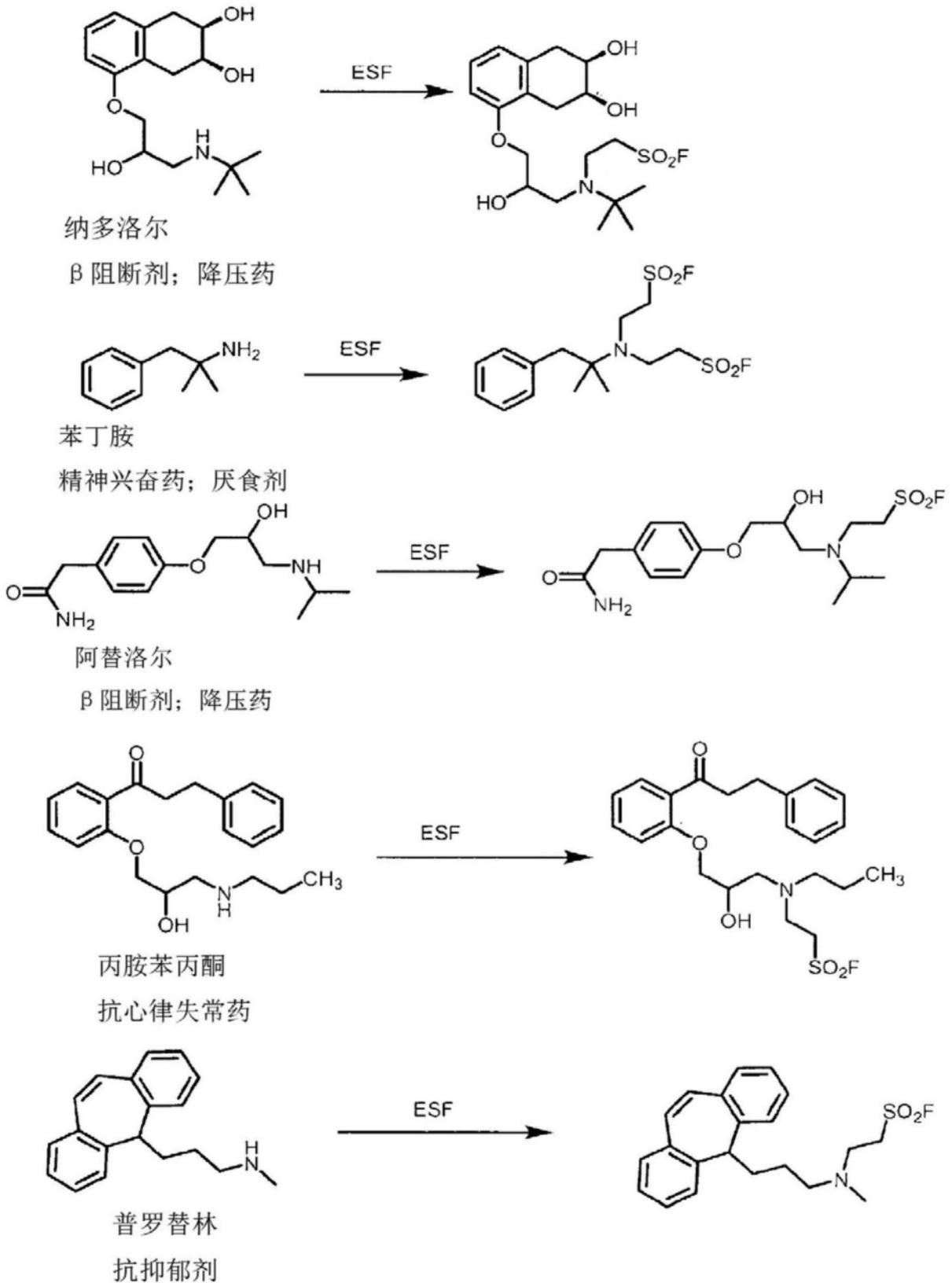
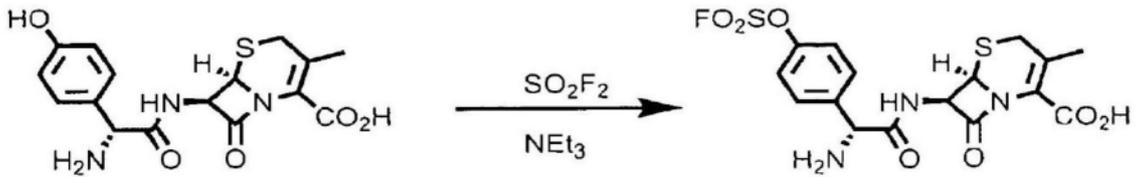
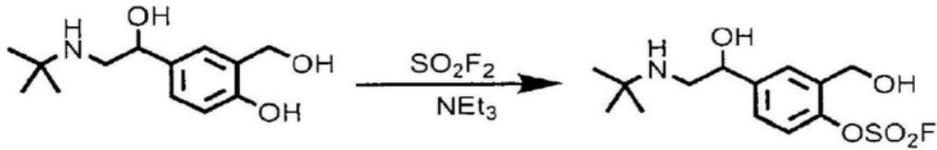


图35

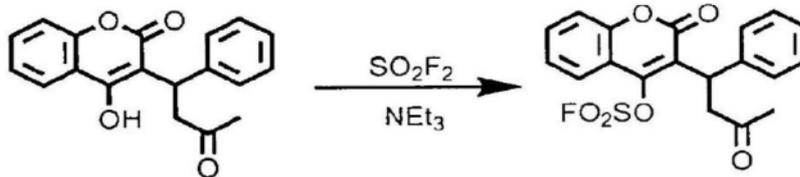


头孢羟氨苄

头孢烯抗生素

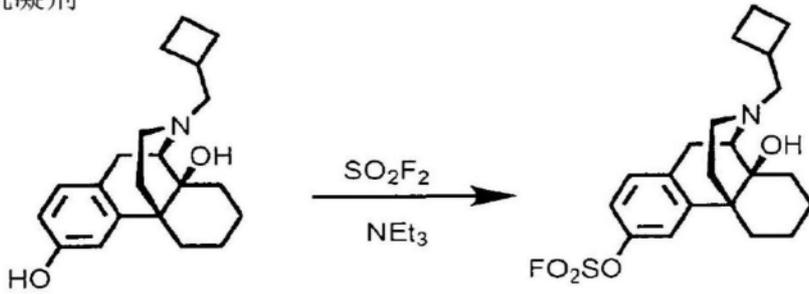


柳丁氨醇 (沙丁胺醇)

 β -2肾上腺能受体激动剂, 支气管扩张剂

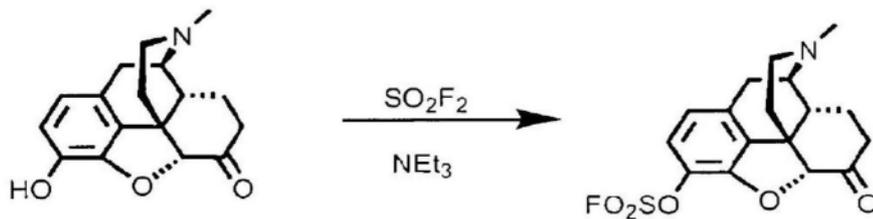
华法令阻凝剂 (香豆素)

抗凝剂



布托啡诺

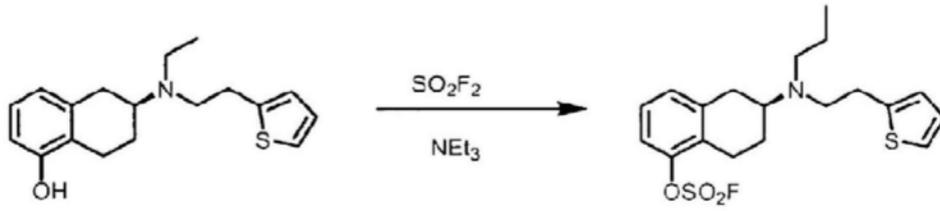
吗啡类似物; 止痛剂



氢吗啡酮

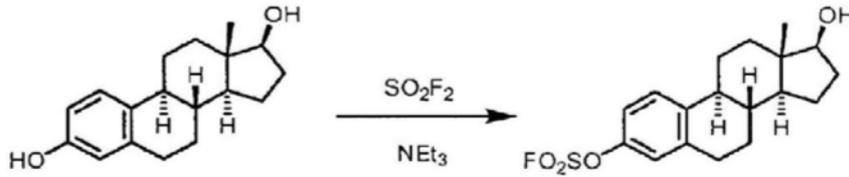
阿片样物质; 止痛剂

图36



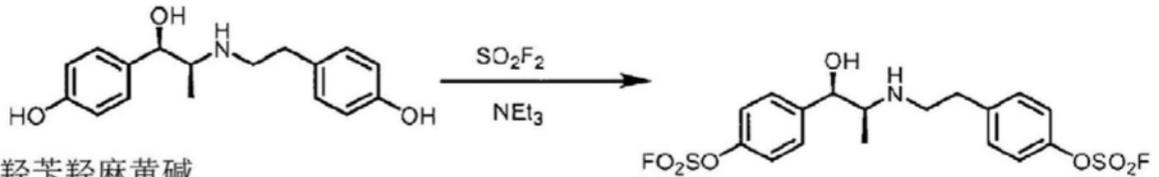
罗替戈汀

多巴胺激动剂；帕金森症治疗

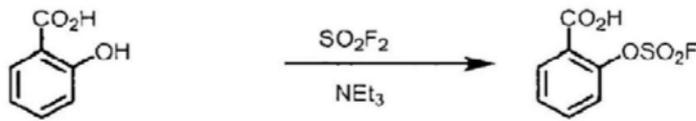


雌二醇

雌激素；月经调节剂

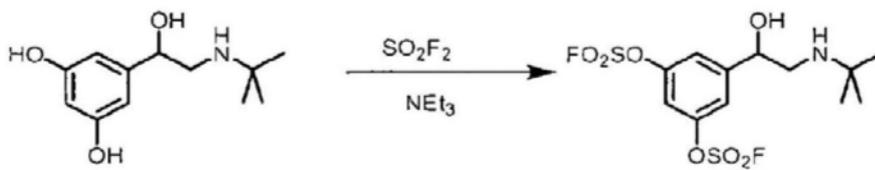


羟苻羟麻黄碱

 β -2肾上腺能受体激动剂；抗收缩剂

水杨酸

止痛药



特布他林

 β -2肾上腺能受体激动剂；抗收缩剂；哮喘治疗

图37