

SIB EX6368R

PB66313 SM

Traduzione in lingua italiana del Brevetto Europeo

domanda n° 18755815.0 pubblicazione n° 3668856

a nome di GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited

di 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Regno Unito

"Nuovi composti tetrazolici e loro uso nel trattamento della tubercolosi"

DESCRIZIONE

Campo dell'invenzione

L'invenzione riguarda i composti, le composizioni che li contengono e il loro uso nella terapia, ad esempio nel trattamento delle infezioni micobatteriche o nel trattamento delle malattie causate da un micobatterio, come la tubercolosi (nota anche come TB).

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

Secondo un rapporto pubblicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2016, quasi dieci milioni di persone vengono infettate dalla tubercolosi (TB) ogni anno, causando una stima di 1,4 milioni di morti all'anno, e altri 0,4 milioni di morti per malattia tubercolare tra le persone che vivono con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Nonostante i trattamenti disponibili per la tubercolosi, il carico globale della malattia rimane un importante problema a causa del *Mycobacterium tuberculosis*, l'agente batterico che causa la TB, che diventa resistente a molti dei trattamenti.

Nel tentativo di prevenire l'aumento della resistenza ai farmaci attualmente disponibili e ai futuri farmaci approvati, la TB viene trattata con terapie combinate di tre o più farmaci. Inoltre, il trattamento della TB richiede spesso una terapia con più farmaci. Il trattamento standard attualmente utilizzato per la TB suscettibile ai farmaci è una combinazione di isoniazide, rifampicina, pirazinamide ed etambutolo, che i pazienti devono assumere per due mesi, seguita soltanto da isoniazide e rifampicina per altri quattro mesi.

La TB multiresistente ai farmaci (MDR-TB) è definita come resistenza ad almeno l'isoniazide e la rifampicina, i due farmaci anti-TB di prima linea più potenti, e la TB notevolmente resistente ai farmaci (XDR-TB) è una forma di MDR-TB che è anche resistente ad almeno un fluorochinolone e a qualsiasi agente iniettabile anti-TB di seconda linea (ossia amikacina, kanamicina o capreomicina), le due classi di farmaci più importanti nel regime di MDR-TB. Per il trattamento della M(X)DR TB, è necessario somministrare un regime di quattro o più farmaci di seconda linea.

La prevalenza dell'infezione da TB nel corso della storia è in gran parte dovuta alla capacità del *Mycobacterium tuberculosis* di persistere nell'ospite per lunghi periodi di tempo e causare la malattia anche di fronte a una

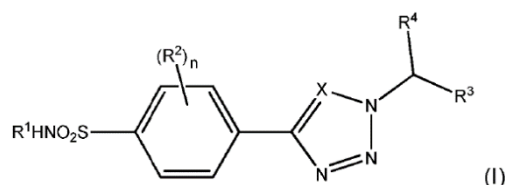
risposta immunitaria dell'ospite altamente coordinata (Flynn, J. L. & Chan, J. (2001) Annu. Rev. Immunol. 19, 93-129). Questa capacità insolita suggerisce che i micobatteri possono usare meccanismi patogeni unici.

Gli sforzi di identificazione del target indicano l'inibizione della triptofano sintasi come possibile target per il trattamento della TB. La triptofano sintasi (TS) è un complesso $\alpha\beta_2$ dipendente dal piridossal 50-fosfato che catalizza gli ultimi due passaggi della biosintesi del triptofano in batteri, piante e funghi. La reazione fisiologica della TS è la conversione di indolo-3-glicerolo fosfato (IGP) e L-serina in L-triptofano e D-gliceraldeide-3-fosfato (G3P). *Mycobacterium tuberculosis* può sintetizzare il proprio triptofano per cui, a differenza di alcuni altri patogeni intracellulari, è in grado di sopravvivere all'inanizione di triptofano intracellulare causata dall'interferone γ [Zhang et al., Cell 2013, 155, 1296-1308]. Inoltre, la biosintesi del triptofano è assente nei mammiferi, suggerendo il potenziale di un'inibizione selettiva.

A causa della sempre crescente emergenza di ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* resistenti a più farmaci e della continua alta incidenza della TB, esiste un bisogno urgente di fornire ulteriori composti farmacologici per il trattamento della TB, preferibilmente con un nuovo modo di azione.

Riassunto dell'invenzione

In un primo aspetto dell'invenzione, è fornito un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile:



in cui:

X è CH, o N;

n è 0, 1 o 2;

R^1 è metile, etile, cianometile, acetammido C-legato, acetato di metile, 2-idrossietile, 2-idrossi-1-propile, 1,3-diidrossile-2-propile o 1,2-diidrossi-3-propile;

R^2 è indipendentemente selezionato tra alogeno, ammino, idrossimetile, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito

da un massimo di tre atomi di fluoro o C₁₋₂ alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro;

R³ è fenile, piridile, pirimidinile, pirazinile o piridazinile in cui ognuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra alogeno, ciano, C₁₋₂ alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro e C₁₋₂ alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro, in cui i sostituenti possono essere uguali o diversi; o

R³ è cicloesile che può essere facoltativamente sostituito da uno o due atomi di fluoro o cloro in cui ogni sostituito può essere legato allo stesso atomo di carbonio e ogni sostituito può essere uguale o diverso; o

R³ è tetraidropirano; e

R⁴ è H o metile.

In un secondo aspetto dell'invenzione, è fornito un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso in terapia.

In un terzo aspetto dell'invenzione, è fornito un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento della tubercolosi.

In un quarto aspetto dell'invenzione, è fornito un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per uso nel trattamento di un'infezione micobatterica o per uso nel trattamento di una malattia causata da infezione con un micobatterio.

In un quinto aspetto è descritto un metodo per il trattamento di un'infezione micobatterica in un mammifero che ne necessita, comprendente la somministrazione a detto mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In un sesto aspetto è descritto un metodo per il trattamento di una malattia causata dall'infezione con un micobatterio in un mammifero che ne necessita, comprendente la somministrazione a detto mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

In un settimo aspetto è descritto l'utilizzo di un composto della formula (I) o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per l'uso nel trattamento di un'infezione micobatterica o di una

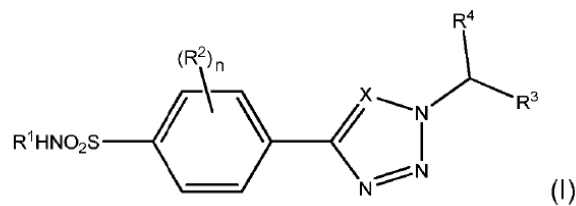
malattia causata da un'infezione da micobatterio.

In un ottavo aspetto dell'invenzione, è fornita una composizione farmaceutica comprendente (a) un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e (b) un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

In un nono aspetto dell'invenzione, è fornita una combinazione di (a) un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e (b) almeno un altro agente antimicobatterico

Descrizione dettagliata dell'invenzione

Come sopra descritto, in un aspetto dell'invenzione, è fornito un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile:



in cui:

X è CH , o N ;

n è 0, 1 o 2;

R^1 è metile, etile, cianometile, acetammido C-legato, acetato di metile, 2-idrossietile, 2-idrossi-1-propile, 1,3-diidrossile-2-propile o 1,2-diidrossi-3-propile;

R^2 è indipendentemente selezionato tra alogeno, ammino, idrossimetile, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro o C_{1-2} alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro; e

R^3 è fenile, piridile, pirimidinile, pirazinile o piridazinile in cui ognuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra alogeno, ciano, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro e C_{1-2} alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro, in cui i sostituenti possono essere uguali o diversi; o

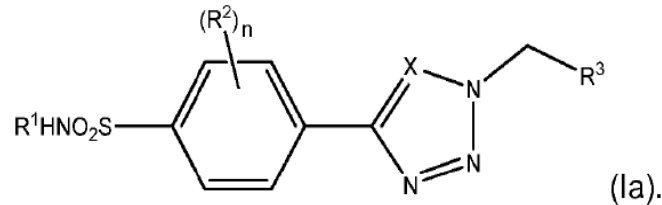
R^3 è cicloalchile che può essere facoltativamente sostituito da uno o due atomi di fluoro o cloro in cui ogni sostituito può essere legato allo stesso atomo di carbonio e ogni sostituito può essere uguale o diverso; o

R³ è tetraidropirano.

In una forma di realizzazione, l'invenzione riguarda il composto della formula (I), come definito sopra.

In una forma di realizzazione, X è N.

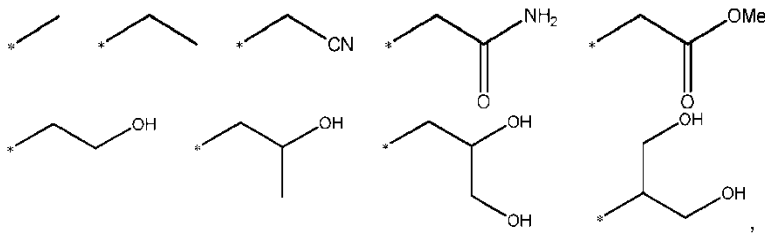
In una forma di realizzazione, R⁴ è H. Quando R⁴ è H, la formula (I) può essere definita secondo la formula (Ia):



In una forma di realizzazione, quando R⁴ è metile, esso è (S)-metile.

In una forma di realizzazione, n è 0 o 1. In una forma di realizzazione particolare, n è 0.

Come definito sopra, R¹ è metile, etile, cianometile, acetammido C-legato, acetato di metile, 2-idrossietile, 2-idrossi-1-propile, 1,3-diidrossile-2-propile o 1,2-diidrossi-3-propile. In altre parole, R¹ è selezionato tra uno dei seguenti gruppi, che corrispondono a quelli elencati:



in cui * rappresenta il punto di unione

In una forma di realizzazione, R¹ è metile, etile, cianometile, acetammido C-legato, acetato di metile, 2-idrossietile, (R) 2-idrossi-1-propile, (S)-2-idrossi-1-propile, 1,3-diidrossile-2-propile o 1,2-diidrossi-3-propile.

In una forma di realizzazione, R¹ è metile, etile, cianometile, acetammido C-legato, 2-idrossietile, (R) 2-idrossi-1-propile o (S)-2-idrossi-1-propile.

In una forma di realizzazione R¹ è (R)-2-idrossi-1-propile, 2-idrossietile, cianometile o acetammido C-legato.

In una forma di realizzazione, R¹ è 2-idrossietile, cianometile o acetammido C-legato.

In una forma di realizzazione, R¹ è 2-idrossietile o acetammido C-legato.

In una forma di realizzazione, R¹ è 2-idrossietile.

Come è definito sopra, R^2 è indipendentemente selezionato tra alogeno, ammino, idrossimetile, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro o C_{1-2} alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro.

In una forma di realizzazione, quando n è 1 o 2, R^2 è alogeno, metossi o metile. In particolare, R^2 è alogeno o metossi. In una forma di realizzazione, quando R^2 è alogeno, esso è fluoro o cloro. In una particolare forma di realizzazione, R^2 è cloro o fluoro.

In una forma di realizzazione, quando n è 2, R^2 è alogeno, che è preferibilmente fluoro

In una forma di realizzazione, R^2 è attaccato a uno degli atomi di carbonio dell'anello fenilico che è adiacente a $-SO_2NHR^1$. In altre parole, R^2 è attaccato orto rispetto a $-SO_2NHR^1$. In un'alternativa forma di realizzazione, R^2 è attaccato meta rispetto a $-SO_2NHR^1$.

Come sopra definito, R^3 è fenile, piridile, pirimidinile, pirazinile o piridazinile in cui ognuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra alogeno, ciano, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro e C_{1-2} alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro, in cui i sostituenti possono essere uguali o diversi.

In una forma di realizzazione, R^3 è fenile, piridile o pirimidinile, in cui ognuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra alogeno, ciano, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro, C_{1-2} alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro, in cui i sostituenti possono essere uguali o diversi; o

R^3 è cicloesile che può essere facoltativamente sostituito da uno o due atomi di fluoro o cloro in cui ogni sostituito può essere legato allo stesso atomo di carbonio e ogni sostituito può essere uguale o diverso; o

R^3 è tetraidropropano.

In una forma di realizzazione, R^3 è fenile, piridile o pirimidinile, in cui ciascuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra alogeno, ciano, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro e C_{1-2} alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro.

In una particolare forma di realizzazione, R^3 è fenile o piridile, in cui ognuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra alogeno, ciano, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro e C_{1-2} alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro, in cui i sostituenti possono essere uguali o diversi.

In una forma di realizzazione, R^3 è fenile o piridile, in cui ognuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra alogeno, ciano, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro e C_{1-2} alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro.

In una forma di realizzazione, R^3 è fenile facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra fluoro, metossi, etossi, ciano, etile, $-CHF_2$, $-OCF_3$ e $-CF_3$.

In una forma di realizzazione, R^3 è fenile, facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra fluoro, metossi, ciano, etile e $-CHF_2$.

In un'altra forma di realizzazione, R^3 è piridile, facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra fluoro, cloro, metile, metossi e ciano.

In una forma di realizzazione, R^3 è fenile, piridile, pirimidinile, pirazinile o piridazinile in cui ciascuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra fluoro, cloro, ciano metile, etile difluorometile ($-CHF_2$), trifluorometile, metossi, etossi e trifluorometossi ($-OCF_3$).

In una forma di realizzazione, R^3 è fenile, piridile o pirimidinile in cui ciascuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra fluoro, cloro, ciano, metile, etile difluorometile ($-CHF_2$), trifluorometile, metossi, etossi e trifluorometossi ($-OCF_3$).

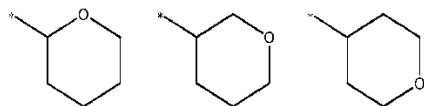
In una forma di realizzazione, quando R^3 è piridile, esso è 2-piridile, 3-piridile o 4-piridile, in particolare 2-piridile facoltativamente sostituito da uno dei gruppi sopra definiti.

In una forma di realizzazione, quando R^3 è cicloesile, esso è sostituito da due atomi di fluoro, che sono attaccati allo stesso atomo di carbonio. In una particolare forma di realizzazione, i due atomi di fluoro sono attaccati alla posizione 4, in modo che R^3 sia, ad esempio, 4,4-difluorocicloesile.

In una forma di realizzazione, R^3 è piridile facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra fluoro e

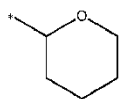
cloro. In una particolare forma di realizzazione, R^3 è 2-piridile facoltativamente sostituito da fluoro. In una forma di realizzazione, R^3 è 2-piridile sostituito da fluoro.

In una forma di realizzazione, quando R^3 è tetraidropirano, può essere uno dei seguenti:



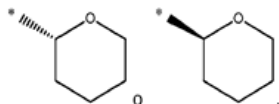
in cui * rappresenta il punto di unione.

In una forma di realizzazione, quando R^3 è tetraidropirano, esso è:



In una forma di realizzazione, quando R^3 è tetraidropirano, esso è diretto verso un particolare enantiomero, ossia

l'(R)-enantiomero o l'(S)-enantiomero. Gli esempi includono i seguenti:



In una forma di realizzazione, quando R^1 è 2-idrossietile:

R^3 è fenile facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra fluoro, etile, metossi, etossi, ciano, trifluorometile, $-OCF_3$ e $-CHF_2$;

R^3 è piridile facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra fluoro, cloro, ciano, metile e metossi, in cui i sostituenti possono essere uguali o diversi; pirimidile facoltativamente sostituito da un gruppo metile;

R^3 è piridazinile non sostituito;

R^3 è pirazinile facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra metile e metossi;

R^3 è cicloesile che può essere facoltativamente sostituito da uno o due atomi di fluoro in cui ogni sostituito può essere legato allo stesso atomo di carbonio o

R^3 è tetraidropirano.

In una forma di realizzazione, quando R^1 è 2-idrossietile, R^3 è fenile facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra fluoro, etile, metossi, etossi, ciano, trifluorometile, $-OCF_3$ e $-CHF_2$; piridile facoltativamente

sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra fluoro, cloro, ciano, metile e metossi; in cui i sostituenti possono essere uguali o diversi; pirimidinile facoltativamente sostituito da un gruppo metile, piridazinile non sostituito; o pirazinile facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra metile e metossi.

In una forma di realizzazione, quando R¹ è 2-idrossietile, R³ è fenile facoltativamente sostituito da un sostituito selezionato tra fluoro, etile, metossi, etossi, ciano, trifluorometile, -OCF₃ e -CHF₂; piridile facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra fluoro, cloro, ciano, metile e metossi, in cui i sostituenti possono essere uguali o diversi; pirimidinile facoltativamente sostituito da un gruppo metile o piridazinile non sostituito.

In una forma di realizzazione, X è N; n è 0; R¹ è 2-idrossietile; e R³ è piridile facoltativamente sostituito da fluoro o cloro, preferibilmente fluoro.

In una forma di realizzazione, il composto della formula (I) è selezionato dalla lista che consiste in:

(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);

N-(2-idrossietil)-4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-metilbenzensolfonammide;

N-metil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-etil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-(2-idrossietil)-4-(2-(4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

(4-(2-(4-clorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);

(4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);

4-(2-(4-(difluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

(4-(2-((4,4-difluorocicloesil)-metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);

(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

(R)-4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide;

(S)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide;

N-(1,3-diidrossipropan-2-il)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-(1,3-diidrossipropan-2-il)-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2,3-diidrossipropil)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
4-(2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
4-(2-(4-etilbenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
4-(2-((5-cianopiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(2-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(R)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide;
(R)-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide;
(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-(4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
4-(2-(3-fuoro-4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(N-(2-idrossietil)-4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
2-(4-(2-(4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-(4-metilbenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-(3,4-difluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;

2-(4-(2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-((2-metilpiridin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
Metil 2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato;
Metil 2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato;
2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide);
(N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide);
(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide);
(2-metossi-N-metil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide;
2-(2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
(N-(cianometil)-4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-2-metossi-4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-4-(1-piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide);
(4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
(N-(2-idrossietil)-4-(1-(4-metossibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide);
(4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
(N-(2-idrossietil)-4-(1-piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide);

(4-(1-(4-cianobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);

(N-(2-idrossietil)-4-(1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide);

(2-(4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilsolfonammido)acetammide);

(2-(4-(1-((4,4-difluorocicloesil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilsolfonammido)acetammide);

(R)-4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide;

(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metilbenzensolfonammide;

N-(2-idrossietil)-2-metil-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-3-metilbenzensolfonammide;

N-(2-idrossietil)-3-metil-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

2-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

2-fluoro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

4-(2-(cicloesilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-2-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

2-cloro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

3-cloro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

2-(2-cloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;

3-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

3-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

2,3-difluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

2,6-difluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

(R)-2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-(cianometil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-(cianometil)-4-(2-(pirazin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-(cianometil)-4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(cianometil)-4-(2-((5-metossipirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(cianometil)-4-(2-((6-metossipiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(cianometil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
2-((4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfammido)acetammide;
2-((4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonammido)acetammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-(4-trifluorometossi)benzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-(4-trifluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
4-(2-(4-etossibenil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(2-(cicloesilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-piridin-3-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(N-(2-idrossietil)-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-piridazin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-piridazin-3-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
4-(2-(4-cianobenil)-2H-tetrazol-5-il)-N-metilbenzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
2-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-5-metilbenzensolfonammide;
(4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide; e
2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide.

In particolare, il composto della formula (I) è 4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide.

Sarà, inoltre, apprezzato che il composto della formula (I) può esistere in diverse forme tautomeriche. Tutti i possibili tautomeri sono considerati rientranti nell'oggetto della presente invenzione.

I composti della formula (I) o un loro sale farmaceuticamente accettabile possono esistere in forma cristallina o amorfa. Inoltre, alcune forme cristalline dei composti dell'invenzione potrebbero essere polimorfi, tutti inclusi nell'oggetto della presente invenzione. La forma o le forme polimorfe più stabili termodinamicamente dei composti dell'invenzione sono di particolare interesse. In un aspetto dell'invenzione, un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile è cristallino.

Le forme polimorfe dei composti dell'invenzione possono essere caratterizzate e differenziate usando una serie di tecniche analitiche convenzionali, tra cui, senza limitazioni, diffrazione di polveri a raggi X (XRPD), spettroscopia infrarossa (IR), spettroscopia Raman, calorimetria differenziale a scansione (DSC), analisi termogravimetrica (TGA) e risonanza magnetica nucleare allo stato solido (ssNMR).

Termini e definizioni

L'espressione "C₁₋₂ alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro" come usata nella presente si riferisce a metile o etile, ciascuno dei quali può essere sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro. Pertanto, esempi non limitativi di gruppi che portano atomi di fluoro inclusi in questa definizione sono -CF₃, -CHF₂, -CH₂F e -CH₂CF₃.

L'espressione "C₁₋₂ alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro" come usata nella presente si riferisce a metossi (ossia OCH₃) o etossi (ossia OCH₂CH₃) ciascuno dei quali può essere sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro. Pertanto, esempi non limitativi di tali gruppi che portano atomi di fluoro inclusi in questa definizione sono -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F e -OCH₂CF₃.

Il termine "alogeno" come usato nella presente si riferisce ad un alogeno selezionato tra F, Cl e Br, preferibilmente F e Cl.

Il termine "ammino", come usato nella presente, si riferisce a -NH₂.

Il termine “idrossimetile” come usato nella presente si riferisce ad un gruppo metilico in cui uno degli atomi di idrogeno è stato scambiato con un gruppo OH, ossia, un gruppo idrossile.

Il termine “cianometile” come usato nella presente si riferisce a un gruppo metilico in cui uno degli atomi di idrogeno è stato scambiato con un gruppo -CN, ossia, un gruppo ciano.

Il termine “ciano”, come usato nella presente, si riferisce al gruppo -CN.

L’espressione “composti dell’invenzione” come usata nella presente indica un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile. L’espressione “composto dell’invenzione” indica qualsiasi composto dell’invenzione come sopra descritto.

Inoltre, sarà compreso che espressioni come “un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile” o “composti dell’invenzione” sono intesi come comprendenti il composto della formula (I), un sale farmaceuticamente accettabile o solvato del composto della formula (I), o qualsiasi combinazione farmaceuticamente accettabile di questi. Pertanto, a titolo di esempio non limitativo usato nella presente a scopo illustrativo, “un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile” comprende un sale farmaceuticamente accettabile di un composto della formula (I) che è presente come solvato, e questa espressione comprende anche una miscela di un composto della formula (I) e un sale farmaceuticamente accettabile di un composto della formula (I).

Deve essere inteso che i riferimenti nella presente a un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile includono un composto di formula (I) come base libera o come un suo sale farmaceuticamente accettabile. Quindi, in una forma di realizzazione, l’invenzione si riferisce a un composto della formula (I). In un’altra forma di realizzazione, l’invenzione si riferisce a un sale farmaceuticamente accettabile o un composto della formula (I).

L’espressione “farmaceuticamente accettabile” si riferisce a quei composti (compresi i sali), materiali, composizioni e forme farmaceutiche che, nell’ambito di una fondata valutazione medica, sono adatti per l’uso a contatto con i tessuti di esseri umani e animali, senza eccessiva tossicità, irritazione o altri problemi o complicazioni commensurate ad un rapporto beneficio/rischio ragionevole.

I sali farmaceuticamente accettabili includono, tra gli altri, quelli descritti in Berge, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 o quelli elencati in P H Stahl e C G Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection e Use, Second Edition Stahl/Wermuth: Wiley- VCH/VHCA, 2011 (si veda <http://www.wiley.com/WileyCDA/WileyTitle/productCd-3906390519.html>).

Dove la funzionalità del composto lo permette, possono essere formati sali farmaceuticamente accettabili adatti del composto della formula (I), che includono i sali di addizione acida o basica. I sali di addizione acida si possono formare per reazione con l'acido appropriato, facoltativamente in un solvente adatto come un solvente organico, per fornire il sale che può essere isolato mediante cristallizzazione e filtrazione. I sali di addizione basica possono essere formati mediante reazione con la base appropriata, facoltativamente in un solvente adatto come un solvente organico, per fornire il sale che può essere isolato mediante cristallizzazione e filtrazione.

I sali di addizione acida rappresentativi farmaceuticamente accettabili includono, senza limitazioni, 4-acetamidobenzoato, acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzensolfonato (besilato), benzoato, bisolfato, bitartrato, butirrato, edetato di calcio, canforato, canforsolfonato (cansilato), caprato (decanoato), caproato (esanoato), caprilato (ottanoato), cinnamato, citrato, ciclamato, digluconato, 2,5-diidrossibenzoato, disuccinato, dodecilsolfato (estolato), edetato (etilendiamminotetraacetato), estolato (laurilsolfato), etano-1,2-disolfonato (edisilato), etansolfonato (esilato), formiato, fumarato, galattarato (mucato), gentisato (2,5-diidrossibenzoato), glucoeptonato (gluceptato), gluconato, glucuronato, glutammato, glutarato, glicerofosforato, glicolato, esilresorcinato, ippurato, idrabamina (*N,N'*-di(deidroabietil)-etilendiammina), bromidrato, cloridrato, iodidrato, idrossinaftoato, isobutirrato, lattato, lattobionato, laurato, malato, maleato, malonato, mandelato, metansolfonato (mesilato), metilsolfato, mucato, naftalen-1,5-disolfonato (napadisilato), naftalen-2-solfonato (napsilato), nicotinato, nitrato, oleato, palmitato, p-amminobenzensolfonato, p-amminosalicilato, pamoato (embonato), pantotenato, pectinato, persolfato, fenilacetato, feniletilbarbiturato, fosfato, poligalatturonato, propionato, p-toluensolfonato (tosilato), piroglutammato, piruvato, salicilato, sebacato, stearato, subacetato, succinato, solfammato, solfato, tannato, tartrato, teoclato (8-clorotiofillinato), tiocianato, trietioduro, undecanoato, undecilenato e valerato.

Sali di addizione basica rappresentativi farmaceuticamente accettabili includono, senza limitazioni, alluminio, 2-ammino-2-(idrossimetil)-1,3-propandiolo (TRIS, trometamina), arginina, benetamina (*N*-benzilfenetilammina), benzatina (*N,N'*-dibenziletildiammina), *bis*-(2-idrossietil)ammina, bismuto, calcio, cloroprocaina, colina, clemizolo (1-*p* clorobenzil-2-pirrolidin-1'-ilmetilbenzimidazolo), cicloesilammina, dibenziletildiammina, dietilammina, dietiltriammina, dimetilammina, dimetiletanolammina, dopamina, etanolammina, etilendiammina, L-istidina, ferro, isochinolina, lepidina, litio, lisina, magnesio, meglumina (*N*-metilglucammina), piperazina, piperidina, potassio, procaina, chinina, chinolina, sodio, stronzio, *t*-butilammina e zinco.

Come usata nella presente, l'espressione "quantità terapeuticamente efficace" indica qualsiasi quantità che, rispetto ad un corrispondente individuo al quale non è stata somministrata tale quantità, determina il trattamento migliorato, la guarigione, la prevenzione o il miglioramento di una malattia, disturbo o effetto collaterale, o una riduzione della velocità di progressione di una malattia o disturbo.

Una "quantità terapeuticamente efficace" appropriata dipenderà da numerosi fattori, inclusi, ad esempio, l'età e il peso del soggetto, la condizione esatta che richiede il trattamento e la sua gravità, la natura della formulazione e la via di somministrazione, e infine sarà a discrezione del medico curante.

Sarà apprezzato dagli esperti nella tecnica che i riferimenti nella presente al trattamento si riferiscano al trattamento di condizioni stabilite, tra cui ad esempio un'infezione micobatterica o una malattia derivante da un'infezione micobatterica, come la tubercolosi. Tuttavia, i composti della formula (I) o i loro sali farmaceuticamente accettabili possono, a seconda della condizione, anche essere utili nella prevenzione di un'infezione micobatterica o di una malattia derivante da un'infezione micobatterica, come la tubercolosi. Quindi, in una forma di realizzazione, è descritto il trattamento o la prevenzione di una malattia. In un'altra forma di realizzazione, è descritto il trattamento di una malattia. In un'ulteriore forma di realizzazione è descritta la prevenzione di una malattia.

I composti della formula (I) possono contenere uno o più centri asimmetrici (detti anche centri chirali) e possono quindi esistere come singoli enantiomeri, diastereoisomeri o altre forme stereoisomeriche, o come miscele di questi. I centri chirali, come atomi di carbonio chirali, possono anche essere presenti in un sostituente come un

gruppo alchile. Se la stereochimica di un centro chirale presente nella formula (I), o in qualsiasi struttura chimica illustrata nella presente, non è specificata, la struttura è intesa come comprensiva di qualsiasi stereoisomero e di tutte le loro miscele. Pertanto, i composti della formula (I) contenenti uno o più centri chirali possono essere usati come modificazioni racemiche incluse miscele racemiche e racemati, miscele enantiomericamente arricchite o come singoli stereoisomeri enantiomericamente puri.

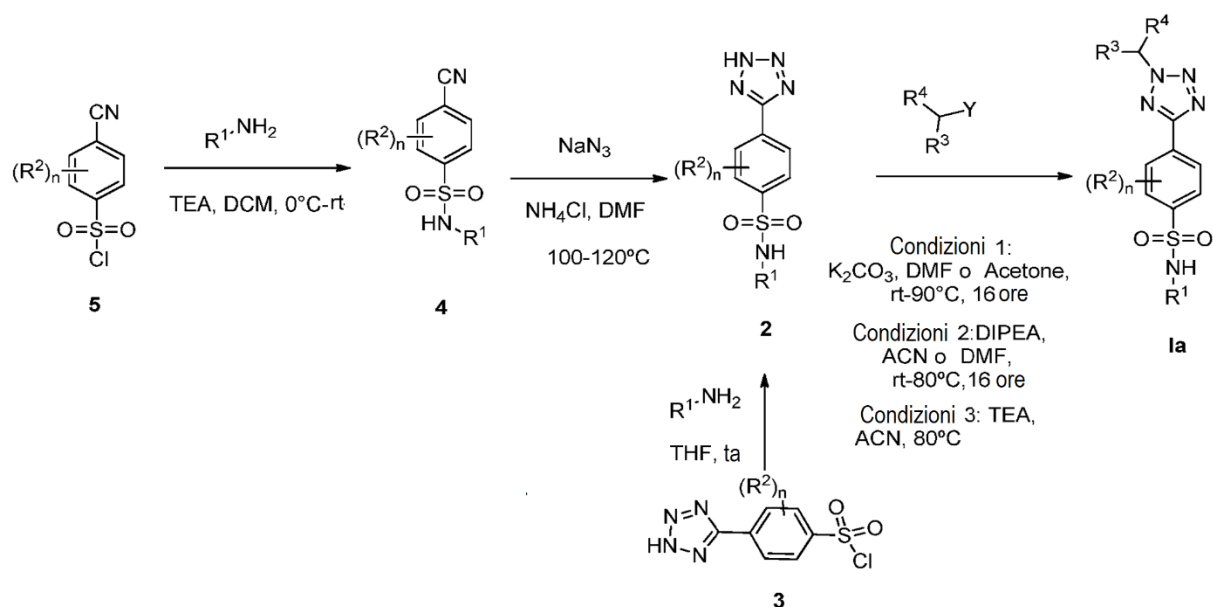
Preparazione del composto

I composti della presente invenzione possono essere prodotti mediante numerosi metodi, inclusa la chimica standard. Qualsiasi variabile definita in precedenza continuerà ad avere il significato definito in precedenza, a meno che non sia indicato diversamente. I metodi sintetici generali illustrativi sono esposti nei seguenti schemi, e possono essere facilmente adattati per preparare altri composti dell'invenzione. Composti specifici dell'invenzione possono essere preparati secondo le procedure sperimentali descritte nella sezione Esempi.

Le procedure generali usate per sintetizzare i composti della formula (I) sono descritte in schemi di reazione da 1 a 4 di seguito e illustrate negli esempi.

Preparazione dei composti della formula (I)

I composti della formula (Ia) che sono composti tetrazolici della formula (I) in cui $X = N$ e R^2 è come definito nella rivendicazione 1 (ossia n è 1 o 2), in particolare F o Cl, o OMe quando adiacente al cloruro di solfonile o in cui R^2 non è presente (ossia n è 0) possono essere preparati secondo la seguente procedura generale come mostrata schematicamente nello **schema 1**.



Preparazione di composti della Formula (I) in cui R^1 è metile, etile, acetammido C-legato, acetato di metile, 2-idrossietile, 2-idrossi-1-propile, 1,3-diidrossi-2-propile o 1,2-diidrossi-3-propile; e R^2 è come definito nella rivendicazione 1

Schema 1

Il cloruro di solfonile **5** viene disciolto in un solvente adatto, ad esempio diclorometano, e viene aggiunta un'alchilammina avente formula R_1NH_2 in presenza di TEA per produrre composti della formula **4**. La reazione viene eseguita a una temperatura adatta, ad esempio, da 0°C a temperatura ambiente. Una reazione di cicloadizione di un nitrile della formula **4** con azoturo di sodio e cloruro di ammonio viene eseguita ad una temperatura adatta, ad esempio da 100°C a 120°C, per produrre 1H-tetrazoli 5-sostituiti **2**.

In alternativa, un composto della formula **2** può essere ottenuto mediante reazione del cloruro di solfonile **3**, in cui **3** è disciolto in un solvente adatto, ad esempio tetraidrofurano, seguito dall'aggiunta di un'alchilammina avente la formula R_1NH_2 .

Il composto **2** viene poi disciolto in un solvente adatto, ad esempio DMF, acetonitrile o acetone e un agente alchilante avente la formula R_3CH_2Y (in cui Y è un gruppo uscente come mesilato o alogenuro, ad esempio cloro o bromo) viene aggiunto in presenza di una base inorganica, ad esempio carbonato di potassio o una base organica, ad esempio *N,N*-diisopropiletilammina o TEA a una temperatura adatta, ad esempio da temperatura

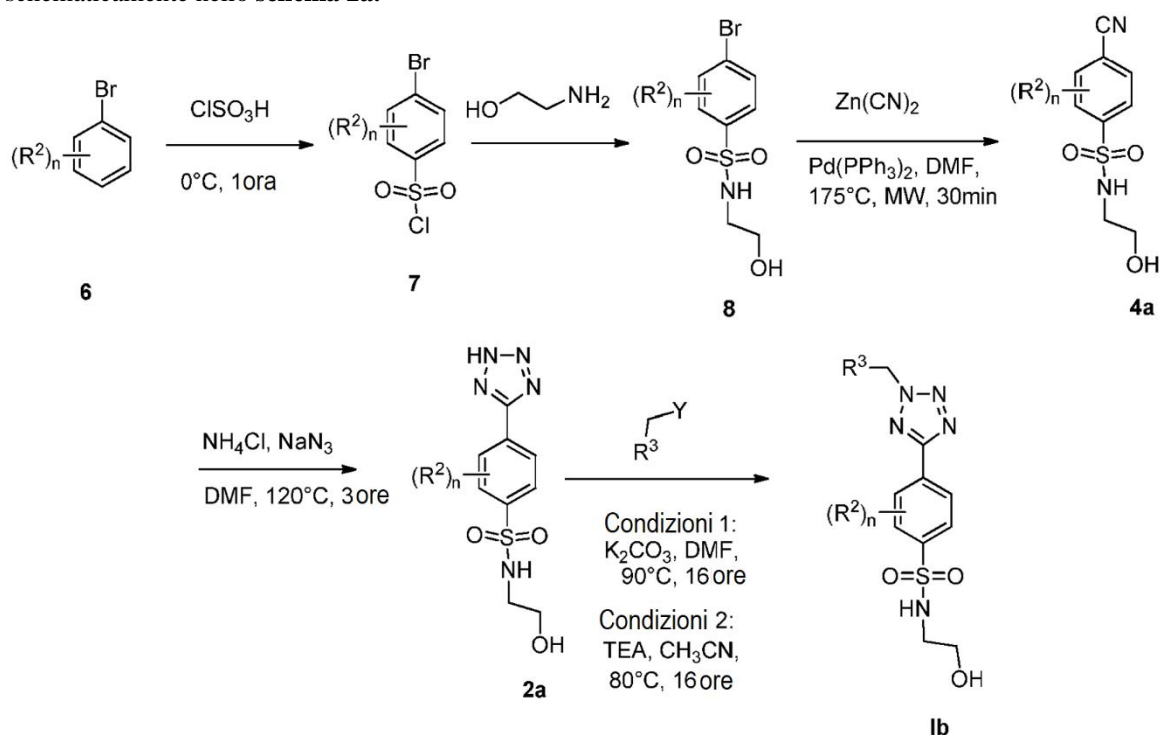
ambiente a 90°C.

Quando R⁴ è metile, si usano condizioni sostanzialmente conformi alle condizioni 2 indicate nello schema 1 per il passaggio di accoppiamento.

I composti della formula **1a** sono ottenuti dopo purificazione.

I composti della formula **1b e 1d**, che sono composti tetrazolici (X=N) della formula (I) in cui R₂ è diverso da H (ossia n è 1 o 2), possono essere preparati secondo le seguenti procedure generali come mostrato schematicamente negli **scemi 2a e 2c**.

I composti della formula **1b**, che sono composti tetrazolici (X = N) della formula (I) in cui R¹ è 2-idrossietile e R² è diverso da H (ad esempio, come definito nella rivendicazione 1 quando n è 1 o 2, più in particolare metossi, fluoro o metile), possono essere preparati secondo la seguente procedura generale come mostrato schematicamente nello **schema 2a**.

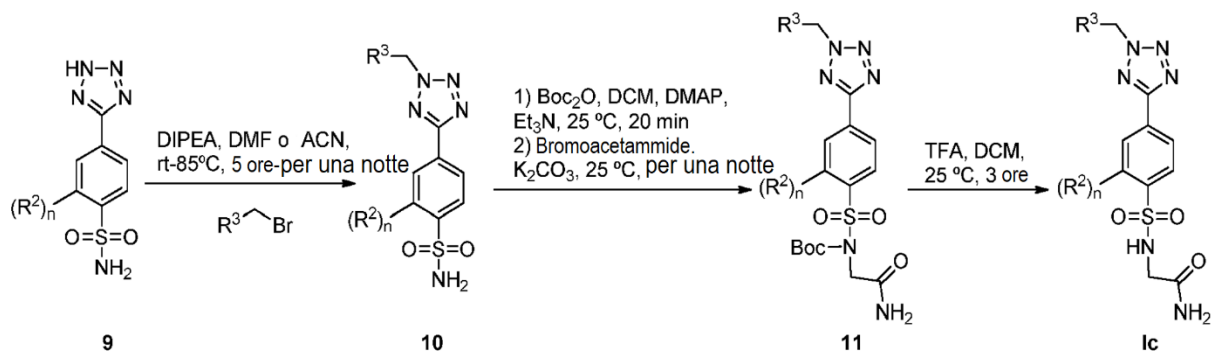


Il composto **6** viene fatto reagire con acido clorosolfonico a una temperatura adatta, ad esempio, circa 0°C per

circa 1-3 ore. Il corrispondente cloruro di solfonile **7** viene poi disciolto in un solvente adatto, ad esempio diclorometano, e fatto reagire con un'alchilammina avente formula $\text{CH}_2(\text{OH})\text{CH}_2(\text{NH}_2)$ in presenza di TEA per produrre composti della formula **8**. La reazione di cianazione catalizzata da palladio dell'alogenuro arilico **8** con $\text{Zn}(\text{CN})_2$ sotto irradiazione a microonde a una temperatura adatta, ad esempio 175°C per circa 0,5 ore, fornisce il composto nitrilico **4a**. La cicloaddizione del nitrile **4a** con azoturo di sodio e cloruro di ammonio ad una temperatura adatta, per esempio 120°C , fornisce l'1H-tetrazolo 5-sostituito **2a**. Il composto **2a** viene disciolto in un solvente adatto, ad esempio DMF o ACN e fatto reagire con un agente alchilante avente formula $\text{R}_3\text{CH}_2\text{Y}$ (in cui Y è un gruppo uscente come mesilato o un alogenuro, ad esempio cloro o bromo) in presenza di una base inorganica, ad esempio carbonato di potassio o una base organica, ad esempio TEA ad una temperatura compresa tra 80 e 90°C .

I composti della formula **1b** sono ottenuti dopo purificazione.

I composti della formula **1c**, che sono composti tetrazolici (X = N) della formula (I) in cui R^1 è acetammido C- legato e in cui R^2 è come definito nella rivendicazione 1 (in particolare OMe, F o Cl) e quando n è 1 o in cui R^2 non è presente, ossia n è 0, possono essere preparati secondo la seguente procedura generale come mostrato schematicamente nello **schema 2b**.



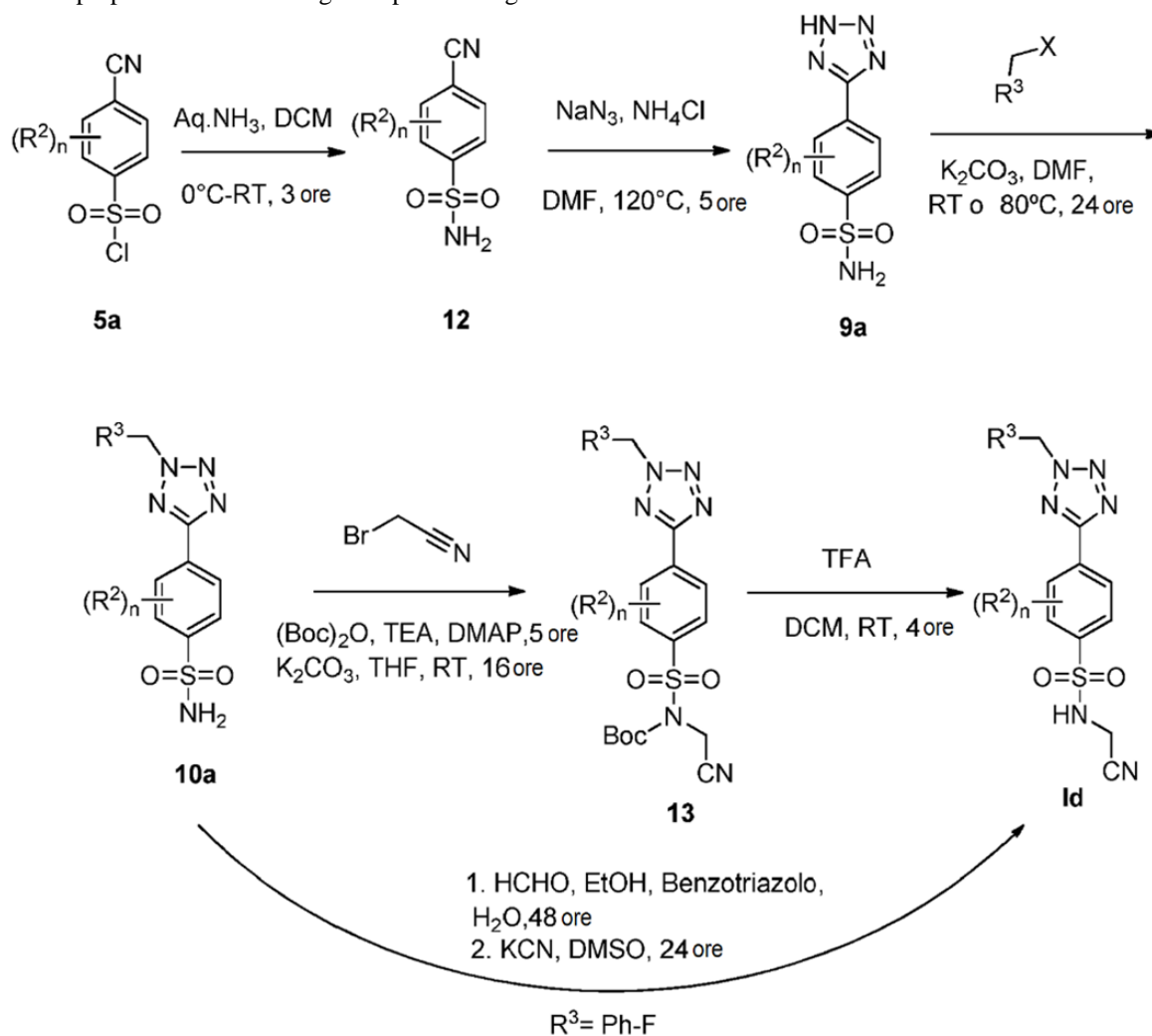
Schema 2b

Il composto **9** viene disciolto in un solvente adatto, ad esempio, DMF e fatto reagire con un agente alchilante avente formula $\text{R}_3\text{CH}_2\text{Br}$ in presenza di una base organica, ad esempio DIPEA a una temperatura compresa tra la temperatura ambiente e 80°C . La monoprotezione del composto **10** con $(\text{Boc})_2\text{O}$, trietilammina e una quantità catalitica di 4-dimetilamminopiridina in diclorometano, seguita da *N*-alchilazione usando 2-bromoacetamide e

carbonato di potassio fornisce la solfonammide **11**. La rimozione del gruppo di protezione Boc dal composto **11**, ad esempio usando acido trifluoroacetico in diclorometano a temperatura ambiente, fornisce i composti **1c**.

I composti della formula **1c** sono ottenuti dopo purificazione.

I composti della formula **1d**, che sono composti tetrazolici della formula (I) in cui R¹ è cianometile, possono essere preparati secondo le seguenti procedure generali come mostrato schematicamente nello **schema 2c**.



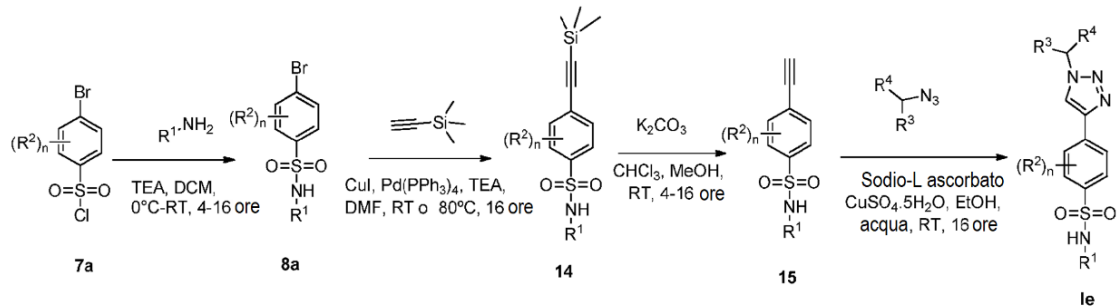
Schema 2c

Aril solfonil cloruro **5a** è disciolto in ammoniaca acquosa e un solvente adatto, ad esempio, diclorometano a una temperatura adatta, ad esempio, compresa tra 0°C e temperatura ambiente per produrre solfonammidi primarie

12. Una reazione di cicloaddizione del nitrile della formula **12** con azoturo di sodio e cloruro di ammonio viene eseguita ad una temperatura adatta, ad esempio a 120°C, per formare 1H-tetrazoli 5-sostituiti **9a**. Il composto **9a** viene disciolto in un solvente adatto, ad esempio DMF e fatto reagire con un agente alchilante avente formula R_3CH_2Y (in cui Y è un gruppo uscente come mesilato o un alogenuro, ad esempio cloro o bromo) in presenza di una base inorganica, ad esempio carbonato di potassio ad una temperatura che va dalla temperatura ambiente a 80°C. La monoprotezione del composto **10a** con $(Boc)_2O$, trietilammina e una quantità catalitica di 4-dimetilamminopiridina, seguita da *N*-alchilazione usando alchilbromuro e carbonato di potassio, fornisce solfonammide Boc-protetta **13**. La rimozione del gruppo di protezione Boc, ad esempio usando acido trifluoroacetico in diclorometano a temperatura ambiente, fornisce composti della formula **Id**. I prodotti **Id** sono ottenuti dopo purificazione.

In alternativa, la solfonammide **10a**, il benzotriazolo e la formaldeide in etanolo/acqua vengono agitati a temperatura ambiente per circa 48 ore, in cui l'addotto benzotriazolo-formaldeide viene disciolto in DMSO e trattato con KCN per 24 ore per fornire il composto **Id** (quando n è 0).

I composti della formula **le**, che sono composti triazolici (X = CH) della formula (I) in cui R^1 e R^2 sono come definito nella rivendicazione 1, ma non includendo R^1 è cianometile, possono essere preparati secondo la seguente procedura generale come schematicamente indicato nello **schema 3**.



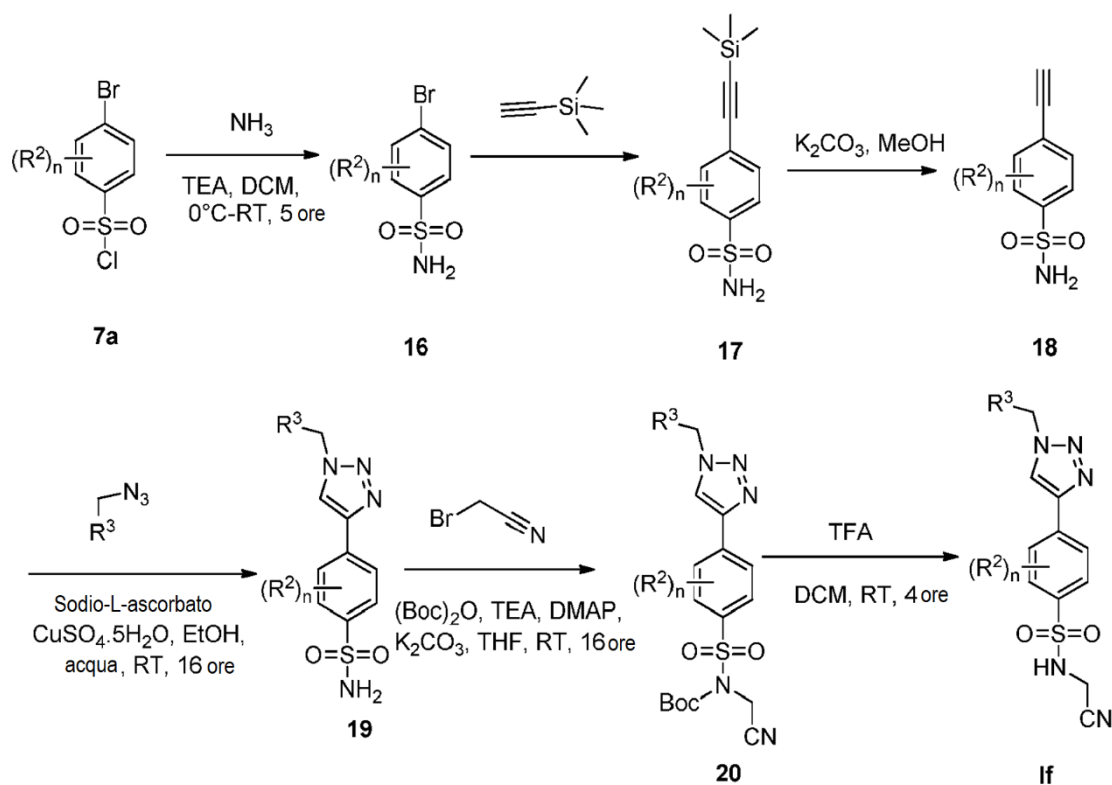
Schema 3

Aril solfonil cloruro **7a** viene disciolto in un solvente adatto, ad esempio diclorometano, e viene fatto reagire con un'alchilammina avente formula R_1NH_2 in presenza di TEA a una temperatura adatta, ad esempio, da 0°C a temperatura ambiente per produrre i composti della formula **8a**. Un arilbromuro della formula **9a** viene accoppiato in una reazione di tipo Sonogashira con (trimetilsilil)acetilene usando un sistema catalizzatore adatto,

ad esempio tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) e ioduro di rame(I), in un solvente adatto, ad esempio DMF, in presenza di una base, ad esempio trietilammina, ad una temperatura che va da temperatura ambiente a 80°C, per fornire un composto della formula **14**. La deprotezione di **14** per fornire un composto **15** può essere ottenuta con una base, ad esempio carbonato di potassio, in un solvente adatto, ad esempio cloroformio/metanolo, a temperatura ambiente. 1,2,3-triazoli 1,4-disostituiti della formula **1e** si ottengono mediante una reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare catalizzata da rame(I) tra azoturi aromatici appropriati e acetileni terminali della formula **15** in cui il solfato pentaidrato di Cu(II) viene ridotto da ascorbato di sodio in una miscela di etanolo e acqua a temperatura ambiente. I composti della formula **1e** sono ottenuti dopo purificazione.

I composti della formula (**1f**), che sono composti triazolici (X=CH) della formula (I) in cui R₁ è cianometile, possono essere preparati secondo la seguente procedura generale come mostrato schematicamente nello **schema**

4.



Schema 4

Aril solfonil cloruro **7a** è disciolto in un solvente adatto, ad esempio, diclorometano e fatto reagire con ammoniaca in presenza di TEA ad una temperatura adatta, ad esempio, tra 0°C e temperatura ambiente per produrre i composti della formula **16**. Un arilbromuro della formula **16** viene accoppiato in una reazione di tipo Sonogashira con (trimetilsilil)acetilene usando un sistema catalizzatore adatto, ad esempio tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) e ioduro di rame(I), in un solvente adatto, ad esempio DMF, in presenza di una base, ad esempio trietilammina, a 27°C, per fornire un composto della formula **17**. La deprotezione di un composto della formula **17** per fornire un composto della formula **18** può essere ottenuta con una base, ad esempio carbonato di potassio, in un solvente adatto, ad esempio cloroformio/metanolo, a temperatura ambiente. 1,2,3-triazoli 1,4-disostituiti della formula **19** si ottengono tramite una reazione di cicloaddizione 1,3-dipolare catalizzata da rame(I) tra azoturi aromatici appropriati e acetileni terminali della formula **18** in cui il solfato pentaidrato di Cu(II) viene ridotto da ascorbato di sodio in una miscela di etanolo e acqua a temperatura ambiente. La monoprotezione di **19** con (Boc)₂O, trietilammina e una quantità catalitica di 4-dimetilamminopiridina, seguita da *N*-alchilazione usando alchilbromuro e carbonato di potassio, che fornisce la solfonammide **20**. La rimozione del gruppo di protezione Boc, ad esempio usando acido trifluoroacetico in diclorometano a temperatura ambiente, fornisce i composti **If**. I composti della formula **If** sono ottenuti dopo purificazione.

Metodi d'uso

In un aspetto, l'invenzione si riferisce a un composto della formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso nella terapia.

In un altro aspetto, l'invenzione riguarda un composto della formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento di un'infezione micobatterica. Un'infezione micobatterica è un'infezione causata da un micobatterio.

Il micobatterio può essere un membro di uno dei seguenti gruppi di micobatteri: *Mycobacterium tuberculosis complex (MTC)*, *Mycobacterium avium complex (MAC)*, *Mycobacterium gordonae clade*, *Mycobacterium kansasii clade*, *Mycobacterium chelonae clade*, *Mycobacterium fortuitum clade*, *Mycobacterium parafortuitum*

clade o *Mycobacterium vaccae clade*. Il micobatterio può anche essere *Mycobacterium ulcerans* o *Mycobacterium leprae*.

In una forma di realizzazione, il micobatterio è un membro di *Mycobacterium tuberculosis complex (MTC)*.

I membri del *Mycobacterium tuberculosis complex (MTC)* includono *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti* e *Mycobacterium pinnipedii*. Questi micobatteri sono agenti causali della tubercolosi umana e animale. *Mycobacterium tuberculosis* è la causa principale della tubercolosi umana.

In una forma di realizzazione, l'infezione è un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*. In altre parole, l'infezione micobatterica è causata da un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.

In una forma di realizzazione, *Mycobacterium tuberculosis* è mutiresistente ai farmaci.

I membri di *Mycobacterium avium complex (MAC)* includono *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Mycobacterium avium silaticum*, *Mycobacterium avium hominissuis*, *Mycobacterium colombiense* e *Mycobacterium indicus pranii*.

I membri di *Mycobacterium gordonae clade* includono *Mycobacterium asiaticum* e *Mycobacterium gordonae*.

I membri di *Mycobacterium kansasii clade* includono *Mycobacterium gastri* e *Mycobacterium kansasii*.

I membri di *Mycobacterium chelonae clade* includono *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium bolletii* e *Mycobacterium chelonae*.

I membri di *Mycobacterium fortuitum clade* includono *Mycobacterium boenickei*, *Mycobacterium brisbanense*, *Mycobacterium cosmeticum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium fortuitum subspecies acetamidolyticum*, *Mycobacterium houstonense*, *Mycobacterium mageritense*, *Mycobacterium neworleansense*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium porcinum*, *Mycobacterium senegalense* e *Mycobacterium septicum*.

I membri di *Mycobacterium parafortuitum clade* includono *Mycobacterium austroafricanum*, *Mycobacterium diernhoferi*, *Mycobacterium frederiksbergense*, *Mycobacterium hodleri*, *Mycobacterium neoaurum* e

Mycobacterium parafortuitum

Pertanto, l'infezione micobatterica può essere causata dall'infezione con un micobatterio selezionato tra i seguenti: *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium bovis BCG*, *Mycobacterium canetti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Mycobacterium avium silaticum*, *Mycobacterium avium hominissuis*, *Mycobacterium columbiense*, *Mycobacterium indicus pranii*, *Mycobacterium asiaticum*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium gastri*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium bolletii*, *Mycobacterium chelonae*, includono *Mycobacterium boenickei*, *Mycobacterium brisbanense*, *Mycobacterium cosmeticum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium fortuitum sottospecie acetacetamidolyticum*, *Mycobacterium houstonense*, *Mycobacterium mageritense*, *Mycobacterium neworleansense*, *Mycobacterium peregrinum*, *Mycobacterium porcinum*, *Mycobacterium senegalense*, *Mycobacterium septicum*, *Mycobacterium austroafricanum*, *Mycobacterium diernhoferi*, *Mycobacterium frederiksbergense*, *Mycobacterium hodleri*, *Mycobacterium neoaurum*, *Mycobacterium parafortuitum*, *Mycobacterium ulcerans* e *Mycobacterium leprae*.

In un altro aspetto, l'invenzione riguarda un composto della formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento di una malattia causata dall'infezione con un micobatterio, in cui il micobatterio è selezionato tra quelli descritti in precedenza.

Le malattie causate dall'infezione con un micobatterio includono, senza limitazioni, tubercolosi (ad esempio da *Mycobacterium tuberculosis*), lebbra (ad esempio da *Mycobacterium leprae*), malattia di Johne (ad esempio da *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*), ulcera del Buruli o di Bairnsdale (ad esempio da *Mycobacterium ulceran*), malattia di Crohn (ad esempio da *Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis*), malattia polmonare o infezione polmonare, polmonite, borsite, sinoviale, guaine tendinee, ascesso localizzato, linfadenite, infezioni della pelle e dei tessuti molli, sindrome di Lady Windermere (es. da *Mycobacterium avium complex* (MAC)), malattia polmonare da MAC, *Mycobacterium avium complex* disseminato (DMAC), *Mycobacterium avium intracellulare complex* disseminato (DMAIC), polmone da vasca calda (ad esempio da

Mycobacterium avium complex), mastite da MAC, piomiosite da MAC o malattia da granuloma.

In una forma di realizzazione, la malattia è la tubercolosi. Pertanto, un aspetto dell'invenzione riguarda un composto della formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, per l'uso nel trattamento della tubercolosi.

In un altro aspetto, nella presente è descritto un metodo di trattamento di un'infezione micobatterica in un mammifero che ne necessita, detto trattamento comprendono la somministrazione a detto mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile. Come descritto nella presente, un'infezione micobatterica è una causata da un'infezione con un micobatterio. Il micobatterio è come descritto in precedenza.

In una forma di realizzazione, nella presente è descritto un metodo di trattamento di un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.

In un altro aspetto, nella presente è descritto un metodo di trattamento di una malattia causata dall'infezione con un micobatterio in un mammifero che ne necessita, detto trattamento comprendendo la somministrazione a detto mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I), o suo sale farmaceuticamente accettabile.

In una forma di realizzazione, la malattia è la tubercolosi. Pertanto, nella presente è descritto anche un metodo di trattamento di tubercolosi in un mammifero che ne necessita, detto trattamento comprendendo la somministrazione a detto mammifero di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile.

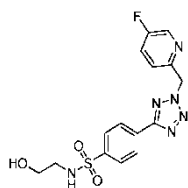
In una forma di realizzazione, il mammifero è un essere umano.

In un altro aspetto, nella presente è descritto l'utilizzo di un composto della formula (I) o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per l'uso nel trattamento di un'infezione micobatterica o nel trattamento di una malattia causata da un'infezione da micobatterio.

Inoltre, è descritto nella presente l'utilizzo di un composto della formula (I) o di un suo sale farmaceuticamente accettabile, nella fabbricazione di un medicinale per l'uso nel trattamento della tubercolosi.

In una forma di realizzazione, il trattamento della tubercolosi può essere diretto al trattamento della tubercolosi multiresistente ai farmaci, della tubercolosi estensivamente resistente ai farmaci o della tubercolosi sensibile ai farmaci. Inoltre, il trattamento può essere diretto alla tubercolosi polmonare e/o extrapolmonare. Il trattamento può essere anche diretto al trattamento della TB latente.

In una forma di realizzazione, il composto della formula (I) per l'uso nei metodi e trattamenti sopra descritti è 4-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide) avente la seguente struttura:



Composizioni farmaceutiche

I composti della formula (I) o i loro sali farmaceuticamente accettabili saranno normalmente, ma non necessariamente, formulati in composizioni farmaceutiche prima della somministrazione ad un paziente. Di conseguenza, in un altro aspetto è fornita una composizione farmaceutica che comprende un composto della formula (I), o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

Le composizioni farmaceutiche possono essere somministrate mediante qualsiasi via adatta, ad esempio mediante la via orale (inclusa buccale o sublinguale), inalata, intranasale, topica (incluse buccale, sublinguale o transdermica), parenterale (inclusa via sottocutanea, intramuscolare, endovenosa o intradermica). In particolare, le composizioni farmaceutiche sono somministrate per via orale.

Eccipienti farmaceuticamente accettabili adatti includono i seguenti tipi di eccipienti: veicolanti, diluenti, riempitivi, leganti, disintegranti, lubrificanti, agenti di scorrimento, agenti di granulazione, agenti di rivestimento, agenti umettanti, solventi, co-solventi, agenti di sospensione, emulsionanti, dolcificanti, agenti aromatizzanti, agenti mascheranti il sapore, agenti coloranti, agenti antiagglomeranti, umettanti, agenti chelanti, plastificanti, agenti aumentanti la viscosità, antiossidanti, conservanti, stabilizzanti, tensioattivi e agenti tampone.

Metodi adatti per la formulazione di composti dell'invenzione saranno familiari agli esperti nella tecnica, i quali

sono descritti in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21° edizione 2006

Le composizioni farmaceutiche possono essere presentate in forme farmaceutiche unitarie contenenti una quantità predeterminata di principio attivo per dose unitaria. Le composizioni a dosaggio unitario preferite sono quelle contenenti una dose o una sottodose giornaliera, o una loro frazione adatta di un principio attivo. Tali dosi unitarie possono quindi essere somministrate più di una volta al giorno. Le composizioni a dosaggio unitario preferite sono quelle contenenti una dose o una sottodose giornaliera (per somministrazioni superiori ad una volta al giorno) come sopra citato nella presente, o una loro frazione adatta di un principio attivo.

Quando un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile è usato nel trattamento della tubercolosi, essi possono essere impiegati da soli o in combinazione con un ulteriore agente terapeutico, come un ulteriore agente antimicrobatterico, in particolare un ulteriore agente antitubercolare e/o un agente antivirale, compresi gli agenti antiretrovirali.

Ad esempio, la presente invenzione si riferisce ad una combinazione di (a) un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, e (b) un ulteriore agente antitubercolare. In una forma di realizzazione, la combinazione comprende due, tre, quattro, cinque, sei o sette agenti antitubercolari aggiuntivi. Ad esempio, nel trattamento della tubercolosi multiresistente ai farmaci, è comune che ai pazienti vengano somministrate combinazioni di quattro o più farmaci. Ad esempio, nel trattamento della tubercolosi sensibile ai farmaci, è comune che ai pazienti vengano somministrate combinazioni di tre o quattro farmaci.

L'ulteriore agente antitubercolare è un agente in fase di sviluppo, approvato o raccomandato per il trattamento della tubercolosi e può essere selezionato tra isoniazide, rifampicina, pirazinamide, etambutolo, moxifloxacina, rifapentina, clofazimina, etionamide, protionamide, isoxil, tiacetazone, una diarilchinolina come bedaquilina (TMC207) o TBAJ-587, nitroimidazo-ossazina PA-824 (pretomanid), delamanid (OPC-67683), un ossazolidinone come linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480), posizolid (AZD-5847) o TBI-223, l'analogo di EMB SQ109, OPC-167832, GSK3036656A (noto anche come GSK070), GSK2556286, GSK3211830, un benzotiazinone come BTZ043 o PBTZ169, un azaindolo come TBA-7371, una dinitrobenzammide, o un beta-lattame come sanfetrinem, meropenem, faropenem, ertapenem, tebipenem o

combinazioni di beta-lattami come AUGMENTIN (amoxicillina-acido clavulanico)

In una forma di realizzazione, l'ulteriore agente antitubercolare è un agente in fase di sviluppo, approvato o raccomandato per il trattamento della tubercolosi e può essere selezionato tra isoniazide, rifampicina, pirazinamide, etambutolo, moxifloxacina, rifapentina, clofazimina, etionamide, prothionamide, isoxil, tiacetazone, bedaquilina (TMC207), nitroimidazo-ossazina PA-824, delamanid (OPC-67683), un ossazolidinone come linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480) o posizolid (AZD-5847), l'analogo di EMB SQ109, OPC-167832, GSK3036656 (noto anche come GSK070), GSK2556286, GSK3211830, e un benzotiazinone o una dinitrobenzammide.

Una combinazione secondo la presente invenzione può comprendere inoltre un agente antivirale, compreso un agente antiretrovirale.

Tali agenti antiretrovirali possono essere selezionati tra zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, stavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, nevirapina, delavirdina, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtide, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 e BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosina, tenofovir, lopinavir e darunavir.

Le combinazioni possono essere convenientemente presentate per l'uso sotto forma di una composizione o formulazione farmaceutica. Pertanto, nella presente è contemplata una composizione farmaceutica comprendente (a) un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile, come descritto nella presente, insieme a (b) un ulteriore agente antitubercolosi e (c) facoltativamente un agente antivirale compresi gli agenti antiretrovirali, e (d) uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili, come descritto nella presente.

Un composto della formula (I) o un suo sale farmaceuticamente accettabile e ulteriore agente terapeutico possono essere somministrati insieme o separatamente e, quando somministrati separatamente, questo può

avvenire separatamente o in sequenza in qualsiasi ordine (dalla stessa o da diverse vie di somministrazione). La quantità di un composto dell'invenzione o di un suo sale farmaceuticamente accettabile e l'ulteriore agente/gli ulteriori agenti terapeuticamente attivo/i e i relativi tempi di somministrazione saranno selezionati per ottenere l'effetto terapeutico combinato desiderato.

Esempi

L'invenzione sarà ora illustrata attraverso i seguenti esempi non limitativi. Mentre particolari forme di realizzazione dell'invenzione sono descritte di seguito, un esperto apprezzerà che possono essere apportati vari cambiamenti e modifiche. I riferimenti a preparazioni eseguite in modo simile a, o con il metodo generale di, altre preparazioni, possono comprendere variazioni nei parametri di routine come tempo, temperatura, condizioni di lavorazione, piccoli cambiamenti nelle quantità di reagenti, ecc.

In alcuni dei seguenti Intermedi ed Esempi, i materiali di partenza sono identificati con riferimento ad altri numeri di Intermedi o Esempi. Questo non significa che il materiale effettivo di un particolare Intermedio o Esempio sia stato necessariamente usato in un passaggio successivo esemplificato nella presente, ma è usato come mezzo abbreviato per denotare il nome del composto pertinente.

Abbreviazioni

La seguente lista fornisce le definizioni di certe abbreviazioni e simboli come usati nella presente. Si apprezzerà che la lista non è esaustiva, ma il significato delle abbreviazioni e dei simboli non definiti qui di seguito sarà facilmente evidente per gli esperti della tecnica. Nel descrivere l'invenzione, gli elementi chimici sono identificati secondo la tavola periodica degli elementi.

ACN/MeCN	Acetonitrile
an	anidro
Boc	N-terz-butossicarbonile
(Boc) ₂ O	Di-terz-butil dicarbonato
CDCl ₃	Cloroformio deuterato
conc.	Concentrazione

DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilammina
DMAP	4-dimetilamminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformammide
DMSO	Dimetilsolfossido
DMSO-d ₆	Dimetilsolfossido deuterato
Ee	eccesso enantiomerico
Et ₂ O	Etere dietilico
EtOAc	Acetato di etile
g	grammi
h	ore
HATU	<i>N</i> -[(Dimetilammino)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-[4,5- <i>b</i>]piridin-1-ilmetilene]- <i>N</i> -metilmetanammina esafluorofosfato <i>N</i> -ossido
HCl	Acido cloridrico
HPLC	Cromatografia Liquida ad Alte Prestazioni
Hz	Hertz
L	Litri
LCMS	Cromatografia Liquida/Spettrometria di Massa
M	Molare
Mesilato	Metansolfonato
MeOH	Metanolo
OMs	Metansolfonato
MsCl	Cloruro di mesile, cloruro di metansolfonile
min	Minuti
mL	Millilitri

mmol	Millimole
μM	Micromolare
MS	Spettro di massa
MW	Microonde
N	Concentrazione normale
NMR	Spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare
PBr_3	Tribromuro di fosforo
pet. etere	Etere di petrolio
prep	preparativa
rt/RT	Temperatura ambiente
Sat	saturo
SFC	Cromatografia con fluido supercritico
TFA	Acido trifluoroacetico
TEA	Trietilamina
THF	Tetraidrofurano
THP	Tetraidropirane
TLC	Cromatografia su strato sottile
UPLC	Cromatografia Liquida ad Altissime Prestazioni
Ph_3P	trifenilfosfina

Attrezzatura analitica

Gli spettri ^1H NMR sono stati registrati su strumenti Varian 400MHz o Bruker Ultrashield DPX 400 MHz.

Gli spostamenti chimici sono espressi in parti per milione (ppm, unità δ). Le costanti di accoppiamento (J) sono in unità di hertz (Hz). I pattern di separazione descrivono le molteplicità apparenti e sono indicati come s (singoletto), d (doppio), t (tripletto), q (quartetto), dd (doppio doppio), dt (doppio tripletto), m (multipletto), br (allargato).

Tutte le temperature sono riportate in gradi centigradi.

MS e cromatografia liquida: Gli MS sono stati registrati su Waters UPLC con rilevatore PDA - Single quad & Triple Quad con intervallo di analisi di massa fino a $M/Z=2000$ o HPLC Agilent 1100 con sistema Quadrupolo 6120 (Agilent).

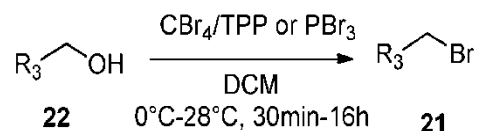
I dati HPLC/UPLC sono stati registrati sul macchinario Waters Alliance con rilevatore PDA o 2695 e Waters H-Class con rilevatore PDA o HPLC semi-preparativa Agilent 1200

Intermedi

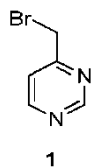
Sintesi di intermedi R3-Y

Y è un gruppo uscente quale mesilato o alogenuro, ad esempio cloro e bromo.

La funzione alcolica della formula **22** è stata convertita nel corrispondente bromuro **21** mediante il trattamento con tribromuro di fosforo (PBr_3) in diclorometano o con trifenilfosfina (Ph_3P) e tetrabromuro di carbonio (CBr_4) in diclorometano a $0-28^\circ C$



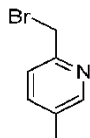
Intermedio 1: 4-(bromometil)pirimidina:



Ad una soluzione agitata di pirimidin-4-ilmetanolo (500 mg, 4,5454 mmol, *fonte commerciale: Manchester*) in diclorometano (15 mL), sono stati aggiunti tetrabromuro di carbonio (2,26 g, 6,8181 mmol) e trifenil fosfina (1,786 g, 6,8181 mmol) a $0^\circ C$. La miscela di reazione è stata agitata a $26^\circ C$ per 2 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta a $35^\circ C$ e il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 13% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(bromometil)pirimidina (270 mg, 34%) come liquido rosso che è stato caratterizzato da 1H -NMR. Questo prodotto grezzo è stato usato senza alcuna purificazione nella reazione successiva. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.76 (d, J

= 5.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 5.2, 1.4$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H).

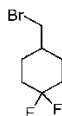
Intermedio 2: 2-(bromometil)-5-metilpiridina:



2

Ad una soluzione di (5-metilpiridin-2il)metanolo (150 mg, 0,0012 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (1,5 mL), è stata aggiunta trifenil fosfina (629 mg, 0,0024 mol) a 28°C. La miscela di reazione è stata agitata per 15 min a 0°C, seguita dall'aggiunta di tetrabromuro di carbonio (397 mg, 0,0012 mol). La miscela di reazione è stata agitata a 28°C per 3 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta ottenendo 2-(bromometil)-5-metilpiridina (350 mg, grezza) come sostanza solida gommosa giallo chiaro. MS m/z (M, M +2) = 186.1, 188.1. Il composto è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

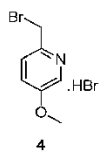
Intermedio 3: 4-(bromometil)-1,1-difluorocicloesano:



3

Ad una soluzione di (4,4-difluorocicloesil)metanolo (1 g, 0,0066 mol, *fonte commerciale: J&W Pharma*) in diclorometano (5 mL), è stata aggiunta trifenilfosfina (3,4 g, 0,0133 mol) a 26°C, seguita dall'aggiunta di una soluzione di tetrabromuro di carbonio (2,1 g, 0,0066 mol) in diclorometano (5 mL) lentamente a gocce a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta a 26°C. Il prodotto grezzo è stato agitato con *n*-pentano (100 mL) a 26°C per 10 min. Lo strato di *n*-pentano è stato decantato e concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-(bromometil)-1,1-difluorocicloesano (1,7 g) come liquido incolore che è stato caratterizzato da H-NMR. Questo prodotto grezzo è stato usato senza alcuna purificazione nella reazione successiva. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.21-2.06 (m, 2H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.83-1.63 (m, 3H), 1.47-1.32 (m, 2H).

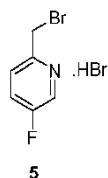
Intermedio 4: 2-(bromometil)-5-metossipiridina bromidrato:



Ad una soluzione di (5-metossipiridin-2-il)metanolo (200 mg, 0,00143 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (2 mL), è stato aggiunto tribromuro di fosforo (0,4 mL) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a 28°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata agitata a 28°C per 2 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta ottenendo 2-(bromometil)-5-metossipiridina bromidrato (300 mg) come sostanza solida marrone. MS m/z $[M+H]^+$ & $[M+2H]^+$ =202.00 e 204.0. Il composto è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

(M, M+2) =202.00, 204.0

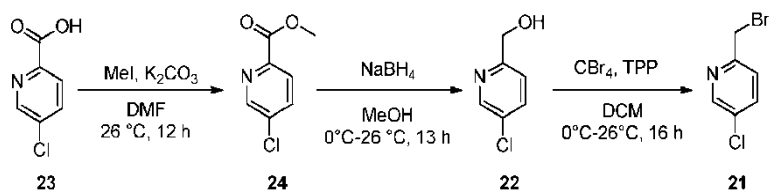
Intermedio 5: 2-(bromometil)-5-fluoropiridina bromidrato:



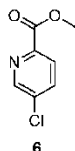
Ad una soluzione agitata di (5-fluoropiridin-2-il)metanolo (600 mg, 4,7244 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (15 mL), è stato aggiunto tribromuro di fosforo (1,5 mL) a 0°C. La miscela di reazione è stata lasciata in agitazione a 26°C per 3 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta ottenendo 2-(bromometil)-5-fluoropiridina bromidrato (1,7 g) come sostanza solida gialla. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76-8.62 (m, 1H), 8.12-7.94 (m, 1H), 7.76-7.64 (m, 1H), 4.66 (s, 2H). MS m/z $[M+H]^+$ =190.09. Il composto è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

Schema di reazione per la sintesi dell'Intermedio 8

L'esterificazione del composto **23** con ioduro di metile (MeI) e carbonato di potassio (K_2CO_3) in DMF a 26°C fornisce l'estere **24**, che viene ridotto con boroidruro di sodio ($NaBH_4$) in metanolo ad una temperatura compresa tra 0 e 26°C per fornire il corrispondente alcol **22**

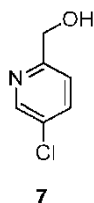


Intermedio 6: metil 5-cloropicolinato:



Ad una soluzione acido 5-cloropicolinico (1 g, 6.34 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (1,75 g, 12,6 mmol) seguito da ioduro di metile (0,8 mL, 12,6 mmol) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata per 12 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata spenta con acqua ghiacciata (100 mL) ed estratta con acetato di etile (200 mL). Lo strato organico è stato lavato con acqua (2x100 mL) e soluzione salina (100 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo metil 5-cloropicolinato (1,2 g) come liquido marrone. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (dd, *J* = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 172.25. Il composto è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

Intermedio 7: (5-cloropiridin-2-il)metanolo:

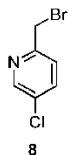


Ad una soluzione di metil 5-cloropicolinato (1,2 g, 0,007 mol, **Intermedio 6**) in metanolo (12 mL), è stato aggiunto in porzioni boroidruro di sodio (0,53 g, 0,014 mol) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 13 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e spenta con acqua ghiacciata (5 mL).

La miscela di reazione è stata agitata per 30 min a 26°C ed estratta con acetato di etile (4x20 mL). Lo strato organico è stato lavato con acqua (2x20 mL), anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo (5-cloropiridin-2-il)metanolo (500 mg, 48,5%) come sostanza

solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.26 (s, 1H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 144.1$.

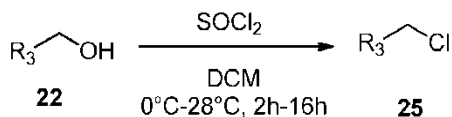
Intermedio 8: 2-(bromometil)-5-cloropiridina:



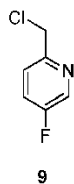
Ad una soluzione di (5-cloropirina-2-il)metanolo (500 mg, 0,003 mol, **Intermedio 7**) in diclorometano (4 mL), è stata aggiunta trifenilfosfina (1,57 g, 0,006 mol) a 26°C, seguita dall'aggiunta di una soluzione di tetrabromuro di carbonio (1,15 g, 0,003 mol) in diclorometano (1 mL) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 5% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-(bromometil)-5-cloropiridina (200 mg, 30%) come liquido giallo chiaro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H). MS m/z $[\text{M}] = 206.9$.

Schema generale per la sintesi dei cloruri Intermedi 9, 10 e 11

La funzione alcolica della formula **22** viene convertita nei corrispondenti cloruri **25** utilizzando cloruro di tionile in diclorometano a 0-28°C.



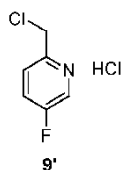
Intermedio 9: 2-(clorometil)-5-fluoropiridina:



Ad una soluzione di (5-fluoropiridin-2-il)metanolo (10 g, 0,0787 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (200 mL), è stato aggiunto lentamente cloruro di tionile (18,72 g, 0,1574 mol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C. La miscela di reazione è stata portata a 28°C e agitata per 2 ore. Al termine, la miscela di

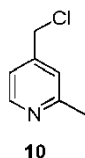
reazione è stata raffreddata a 0°C, spenta con una soluzione satura di cloruro di ammonio (200 mL) ed estratta con diclorometano (5x100 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ottenendo 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (7g, 47%) come liquido giallo che è stato caratterizzato da H-NMR. Questo prodotto grezzo è stato usato senza alcuna purificazione nella reazione successiva. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 4.67 (s, 2H).

Intermedio 9': 2-(clorometil)-5-fluoropiridina cloridrato:



Cloruro di tionile (0,419 mL, 5,74 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) è stato aggiunto a gocce a una soluzione agitata di (5-fluoropiridin-2-il)metanolo (0,289 mL, 2,87 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (5,74 mL) sotto azoto a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela è stata concentrata sotto pressione ridotta ottenendo 2-(clorometil)-5-fluoropiridina cloridrato (395 mg, 2,170 mmol, 76%) che è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.68 (br s, 1H), 8.55 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 146.10.

Intermedio 10: 4-(clorometil)-2-metilpiridina:

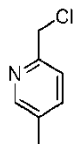


Ad una soluzione di (2-metilpiridin-4-il)metanolo (500 mg, 4,06 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (20 mL), è stato aggiunto cloruro di tionile (0,45 mL, 1,5 mmol) a 0°C. La miscela di reazione è stata portata a 27°C e agitata per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato neutralizzato (pH 7) con una soluzione satura di bicarbonato di sodio (10 mL) ed estratto con acetato di etile (2x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo 4-(clorometil)-2-metilpiridina (400 mg) come sostanza

solida biancastra.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 (dd, $J = 5.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.57 (s, 3H) MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 142.0$.

Intermedio 11: 2-(clorometil)-5-metilpiridina:

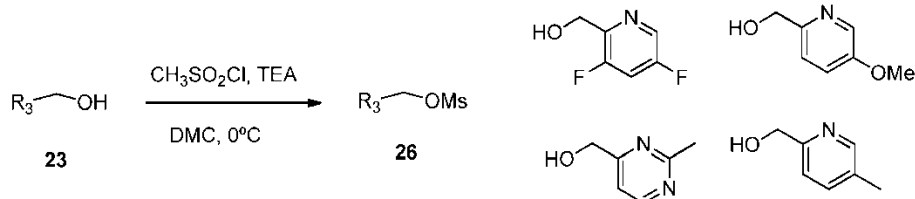


11

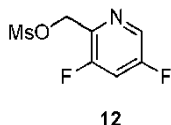
Ad una soluzione di (5-metilpiridin-2-il)metanolo (500 mg, 4,06 mmol, *fonte commerciale: Pharma Blocks*) in diclorometano (20 mL), è stato aggiunto cloruro di tionile (0,45 mL, 6,09 mmol) a 0°C . La miscela di reazione è stata agitata a 27°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acqua (10 mL) e neutralizzata con una soluzione satura di bicarbonato di sodio (20 mL) e estratta con acetato di etile (2x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 2-(clorometil)-5-metilpiridina (400 mg, 69%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 142.03$.

Schema generale per la sintesi degli Intermedi 12, 13, 14 e 15.

L'alcol aromatico **23** di formula $\text{R}_3\text{CH}_2\text{OH}$ viene trasformato nel suo corrispondente mesilato **26** usando cloruro di metan solfonile e trietilammina in diclorometano (DCM) alla temperatura di 0°C



Intermedio 12: (3,5-difluoropiridin-2-il)metil metansolfonato:

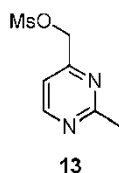


12

In un bagno di ghiaccio, una beuta è stata caricata con diclorometano (1 mL), (3,5-difluoropiridin-2-il)metanolo

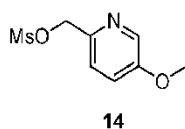
(200 mg, 1,378 mmol, *fonte commerciale: Rennothech-China*), trietilammina (229 μL , 1,654 mmol) e infine con cloruro di metansolfonile (118 μL , 1,516 mmol) che è stato aggiunto a gocce. Il prodotto grezzo è stato lasciato nelle stesse condizioni per 1,5 ore. Al termine, la miscela è stata divisa tra acqua e DCM ed estratta con DCM (2x). Gli strati organici sono stati anidrificati su MgSO_4 (anidro) e filtrati. Il solvente è stato fatto evaporare in condizioni di sottovuoto, ottenendo (3,5-difluoropirimidin-2-il)metil metansolfonato di (205 mg, 0,918 mmol, 66,6%) che è stato caratterizzato da ^1H NMR. Questo prodotto grezzo è stato usato senza alcuna purificazione nella reazione successiva. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 5.40 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 3.11 (s, 3H).

Intermedio 13: (2-metilpirimidin-4-il)metil metansolfonato:



In un bagno di ghiaccio, una beuta è stata caricata con diclorometano (1 mL), (2-metilpirimidin-4-il)metanolo (200 mg, 1,611 mmol, *fonte commerciale: Chembridge-USA*), trietilammina (268 μL , 1,933 mmol) e infine cloruro di metansolfonile (138 μL , 1,772 mmol) che è stato aggiunto a gocce. Il prodotto grezzo è stato lasciato nelle stesse condizioni per 1,5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata divisa tra acqua e DCM ed estratta con DCM (2x). Gli strati organici sono stati anidrificati su MgSO_4 (anidro) e filtrati. Il solvente è stato fatto evaporare sottovuoto, ottenendo (2-metilpirimidin-4-il)metil metansolfonato (245 mg, 1,212 mmol, 75%) che è stato caratterizzato da ^1H NMR e LCMS. Questo prodotto grezzo è stato usato senza alcuna purificazione nella reazione successiva. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.71 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.74 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 203.21$

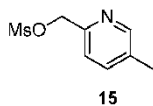
Intermedio 14: (5-metossipiridin-2-il)metil metansolfonato:



In un bagno di ghiaccio, una beuta è stata caricata con diclorometano (1 mL), (5-metossipiridin-2-il)metanolo (200 mg, 1,437 mmol, *fonte commerciale: ARK PHARM-USA AK*), trietilammina (239 μL , 1,725 mmol) e infine

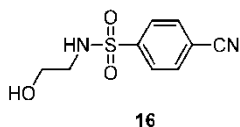
cloruro di metansolfonile (123 μL , 1,581 mmol) che è stato aggiunto a gocce. Il prodotto grezzo è stato lasciato nelle stesse condizioni per 1,5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata divisa tra acqua e DCM ed estratta con DCM (2x). Gli strati organici sono stati anidrificati su MgSO_4 (anidro) e filtrati. Il solvente è stato fatto evaporare in condizioni di sottovuoto, ottenendo (5-metossipiridin-2-il)metil metansolfonato (312 mg, 1,437 mmol) che è stato caratterizzato da LCMS. Questo prodotto grezzo è stato usato senza alcuna purificazione nella reazione successiva. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 218.10$

Intermedio 15: (5-metilpiridin-2-il)metil metansolfonato:



In un bagno di ghiaccio, una beuta è stata caricata con diclorometano (1 mL), trietilammina (270 μL , 1,949 mmol), (5-metilpiridin-2-il)metanolo (211 μL , 1,624 mmol, *fonte commerciale: AstaTech*) e infine cloruro di metansolfonile (139 μL , 1,786 mmol) che è stato aggiunto a gocce. Il prodotto grezzo è stato lasciato nelle stesse condizioni per 1,5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata divisa tra acqua e DCM ed estratta con DCM (2x). Gli strati organici sono stati anidrificati su MgSO_4 (anidro) e filtrati. Il solvente è stato fatto evaporare in condizioni di sottovuoto, ottenendo (5-metilpiridin-2-il)metil metansolfonato (327 mg, 1,624 mmol) che è stato caratterizzato da LCMS. Questo prodotto grezzo è stato usato senza alcuna purificazione nella reazione successiva. MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 202.10$

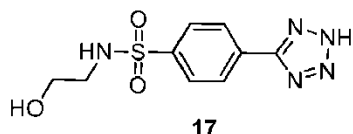
Intermedio 16: 4-ciano-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-cianobenzen-1-solfonil cloruro (50 g, 0,2487 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*), 2-amminoetanolo (18,2 g, 0,2985 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in tetraidrofurano (500 mL) è stata aggiunta trietilammina (64 mL, 0,4974 mol, *fonte commerciale: Alfa*) a 0°C. La temperatura è stata portata a 28°C, e la miscela di reazione è stata agitata per 2 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata disciolta in acetato di etile (1000 mL) e lavata con acqua (3x300 mL). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati su Na_2SO_4 anidro, filtrati e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto

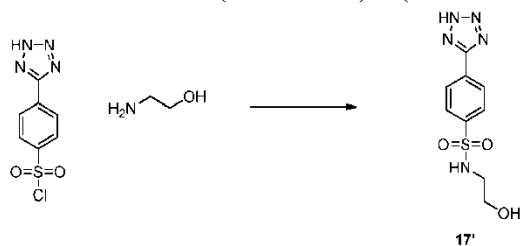
grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 40% di acetato di etile in esano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (30 g, 53%) come sostanza solida giallo chiaro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.93 (s, 1 H), 4.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.86-2.79 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H). MS m/z $[\text{M-H}]^- = 225.26$.

Intermedio 17: N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-ciano-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (10 g, 0,0442 mol, **Intermedio 16**) in *N,N*-dimetilformammide (1000 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (28,7 g, 0,442 mol) e cloruro di ammonio (23,6 g, 0,442 mol) a 28°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C e agitata per 3 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C, spenta con HCl 1N (500 mL) e agitata per 2 ore a 0°C. La sostanza solida precipitata è stata filtrata ed essiccata sottovuoto ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (6 g, 49%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (br s, 1H), 8.37-8.28 (m, 2H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 1H), 3.38 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.90-2.80 (m, 2H). MS m/z $[\text{M+H}]^+ = 270.1$.

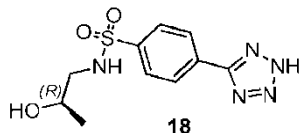
Intermedio 17': N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonil cloruro (2,5 g, 10,22 mmol, *fonte commerciale: Achemblock-USA*) disciolto in tetraidrofurano (25,5 mL) è stato aggiunto a gocce a una soluzione agitata di 2-amminoetanolo (1,248 g, 20,44 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in tetraidrofurano (25,5 mL) a 0°C sotto azoto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata spenta con HCl 1N ed estratta con DCM. Lo

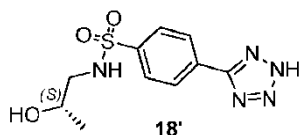
strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ e concentrato sotto pressione ridotta ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(1H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (2 g, 7,43 mmol, 72,7%) che è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26-8.20 (m, 2H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.80 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.63 (br s, 1H), 3.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.84 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 270.18

Intermedio 18: (R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



4-(2H-tetrazol-5-il) benzensolfonil cloruro (802 mg, 3,28 mmol, *fonte commerciale: Achemblock-USA*) disciolto in tetraidrofurano (0,7 mL) è stato aggiunto a gocce a una soluzione agitata di (R)-1-amminopropan-2-olo (516 μL, 6,56 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in tetraidrofurano (0,7 mL) a temperatura ambiente sotto azoto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Al termine, HCl 5N è stato aggiunto (7 mL) alla miscela di reazione ed estratto con 20 mL di DCM/MeOH (10%) (x4). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati su Na₂SO₄ anidro e concentrati sotto pressione ridotta ottenendo una sostanza solida bianca, (R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (553mg, 1,952 mmol, 59,5%) che è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.62-3.57 (m, 1H), 2.76-2.66 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 284.17

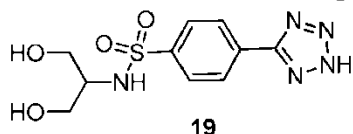
Intermedio 18': (S)-N-(2-idrossipropil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonil cloruro (150 mg, 0,613 mmol, *fonte commerciale: Achemblock-USA*) disciolto in tetraidrofurano (1,2 mL) è stato aggiunto a gocce a una soluzione agitata di (S)-1-amminopropan-2-olo (62,8 μL, 0,797 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in tetraidrofurano (1,2 mL) a temperatura ambiente sotto azoto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1,5 ore. Al termine della reazione, HCl 2N è stato aggiunto alla miscela di reazione ed estratto con DCM/MeOH (10%). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati

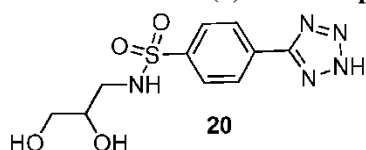
su Na₂SO₄ anidro e concentrati sotto pressione ridotta ottenendo una sostanza solida bianca, (S)-N-(2-idrossipropil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (110mg, 0,388 mmol, 63%) che è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.77 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 284.2

Intermedio 19: N-(1,3-idrossipropan-2-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonil cloruro (0,400 g, 1,635 mmol, *fonte commerciale: Achemblock-USA*) disciolto in tetraidrofurano (5,5 mL) è stato aggiunto a gocce a una soluzione agitata di 2-amminopropan-1,3-diolo (0,298 g, 3,27 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in tetraidrofurano (5,5 mL) a 0°C sotto azoto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata spenta con HCl 1N ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ e concentrato sotto pressione ridotta ottenendo N-(1,3-idrossipropan-2-il)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (0,268 g, 0,716 mmol, 43,8%). Il prodotto è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27-8.16 (m, 2H), 8.08-8.02 (m, 2H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.68 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 3.44-3.23 (m, 5H), 3.18-3.03 (m, 1H).

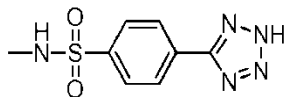
Intermedio 20: N-(2,3-diidrossipropil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonil cloruro (0,100 g, 0,409 mmol, *fonte commerciale: Achemblock-USA*) disciolto in tetraidrofurano (1,6 mL) è stato aggiunto a gocce a una soluzione agitata di 3-amminopropan-1,2-diolo (0,158 mL, 2,044 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in tetraidrofurano (1,6 mL) a 0°C sotto azoto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata spenta con HCl 1N ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ e concentrato sotto pressione ridotta ottenendo N-(2,3-

diidrossopropil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (60 mg, 0,200 mmol, 49%). Il prodotto è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. MS m/z $[M+H]^+ = 300.21$

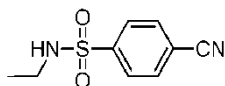
Intermedio 21: N-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



21

Ad una soluzione di 4-ciano-N-metilbenzensolfonammide (500 mg, 2,551 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in *N,N*-dimetilformammide (15 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (1,65 g, 25,51 mmol) e cloruro di ammonio (1,36 g, 25,51 mmol) a 27°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 120°C e agitata per 5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 27°C, spenta con HCl 1N (30 mL) ed estratta con acetato di etile (3x60 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo N-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (800 mg, grezza) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.20 (m, 2H), 8.03-7.97 (m, 2H), 7.61 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H). MS m/z $[M+H]^+ = 240.08$

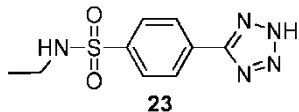
Intermedio 22: 4-ciano-N-etilbenzensolfonammide:



22

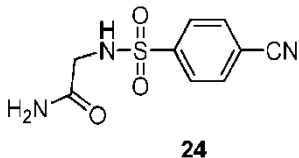
Ad una soluzione di 4-cianobenzen-1-solfonil cloruro (2 g, 9,92 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in diclorometano (30 mL), sono stati aggiunti etilammina cloridrato (890 mg, 10,91 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e trietilammina (2,5 g, 24,75 mmol) a 27°C. La miscela di reazione è stata agitata a 27°C per 1 ora. Al termine, la miscela di reazione è stata versata in acqua (100 mL) ed estratta con diclorometano (3x80 mL). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato lavato con una miscela di diclorometano (2 mL) ed etere di petrolio (20 mL) ottenendo 4-ciano-N-etilbenzensolfonammide (1,5 g, 69%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.95 (m, 2H), 7.87-7.76 (m, 2H), 4.43 (br s, 1H), 3.12-3.03 (m, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS m/z $[M-H]^- = 209.05$

Intermedio 23: N-etil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



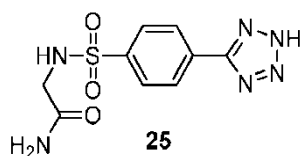
Ad una soluzione di 4-ciano-N-etilbenzensolfonammide (500 mg, 2,38 mmol, **Intermedio 22**) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (1,55 g, 23,809 mmol) e cloruro di ammonio (1,27 g, 23,809 mmol) a 27°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 120°C e agitata per 5 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 27°C, spenta con HCl 1N (60 mL) ed estratta con acetato di etile (3x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato lavato con una miscela di diclorometano (2 mL) e *n*-pentano (10 mL) ottenendo N-etil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (700 mg, 97%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.33-8.18 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 7.74 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.86-2.76 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 254.10.

Intermedio 24: 2-(4-cianofenilsolfonammido)acetammide:



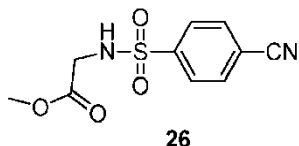
Ad una soluzione di 4-cianobenzen-1-solfonil cloruro (5 g, 0,0248 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in tetraidrofurano (100 mL), è stata aggiunta trietilammina (5 g, 0,0496 mol) a 28°C, seguita dall'aggiunta di 2-amminoacetammide (1,84 g, 0,0248 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 0°C. La miscela di reazione è stata portata a 28°C e agitata per 2 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato disciolto in acetato di etile (100 mL) e lavato con acqua (3x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 2-(4-cianofenilsolfonammido)acetammide (4 g, 67%) come sostanza solida giallo chiaro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.23 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.46 (s, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 238.2

Intermedio 25: 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide:



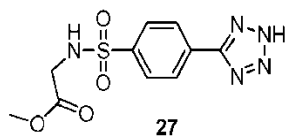
Ad una soluzione di 2-(4-cianofenilsulfonammido)acetamide (4 g, 0,0167 mol, **Intermedio 24**) in *N,N*-dimetilformammide (40 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (10,8 g, 0,1673 mol) e cloruro di ammonio (8,9 g, 0,1673 mol) a 28°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C e agitata per 3 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 28°C e spenta con HCl 1N (30 mL) lentamente a 0°C e agitata per 30 minuti. La sostanza solida precipitata è stata filtrata ed essiccata sottovuoto ottenendo 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonammido)acetamide (3 g, 51%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31-8.14 (m, 2H), 8.13-7.99 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 3.45 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 283.15.

Intermedio 26: metil 2-(4-cianofenilsulfonammido)acetato:



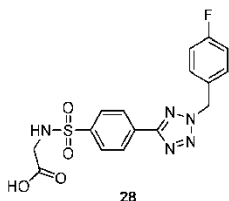
Ad una soluzione di metil 2-amminoacetato cloridrato (310 mg, 0,0024 mol, *fonte commerciale: Aldrich*) in diclorometano (5 mL), è stata aggiunta trietilammina (0,64 mL, 0,0048 mol) a 28°C. Seguita dall'aggiunta di 4-cianobenzen-1-solfonil cloruro (500 mg, 0,0024 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in porzioni a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a 28°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato disciolto in acqua (50 mL) ed estratto con acetato di etile (3x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo metil 2-(4-cianofenilsulfonammido)acetato (500 mg, 76%) come sostanza solida gialla. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.99-7.89 (m, 2H), 3.80 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 253.05

Intermedio 27: metil 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonammido)acetato:



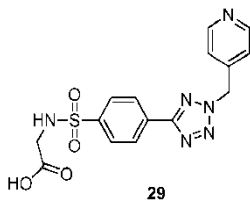
Ad una soluzione di metil 2-(4-cianofenilsolfonamido)acetato (500 mg, 0,0019 mol, **Intermedio 26**) in *N,N*-dimetilformammide (5 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (1,2 g, 0,0196 mol) e cloruro di ammonio (1 g, 0,0196 mol) a 28°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C e agitata per 3 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C, spenta con HCl 1N (2 mL) a 0°C. Il composto solido precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto ottenendo metil 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammide) acetato (400 mg, 57%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 8.26-8.19 (m, 2H), 8.00 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 296.06

Intermedio 28: acido 2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido) acetico:



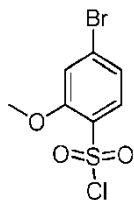
Ad una soluzione di 2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (380 mg, 0,0009 mol) in una miscela di tetraidrofurano (3,8 mL) e metanolo (3,8 mL), è stata aggiunta una soluzione di idrossido di litio monoidrato (78 mg, 0,0013 mol) in acqua (1,9 mL) a 28°C. La miscela di reazione è stata agitata per 3 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con acqua (30 mL) e acidificato (pH 2) con HCl 1N (10 mL) a 0°C. Il composto solido precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto ottenendo acido 2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido) acetico (220 mg, 59%) come sostanza solida bianca. MS *m/z* [M+H]⁺ = 392.14

Intermedio 29: acido 2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido) acetico:



Ad una soluzione di 2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (416 mg, 0,001 mol) in una miscela di tetraidrofurano (4,1 mL) e metanolo (4,1 mL) è stata aggiunta una soluzione di idrossido di litio monoidrato (89 mg, 0,0021 mol) in acqua (2 mL) a 28°C. La miscela di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 2 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con acqua (20 mL) e neutralizzato (pH 7-8) con HCl 1N (5 mL). Il composto solido precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto ottenendo acido 2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido) acetico (245 mg, 65%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.84-12.56 (br s, 1H), 8.61 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.15 (s, 2H), 3.64 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 375.06

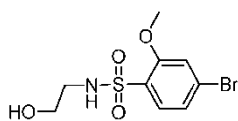
Intermedio 30: 4-bromo-2-metossibenzen-1-solfonil cloruro:



30

All'acido clorosolfonico (54 mL, *fonte commerciale: Avra*) è stato aggiunto 1-bromo-3-metossibenzene (50 g, 0,568 mol, *fonte commerciale: Avra*) a gocce mantenendo la temperatura della miscela di reazione a -5°C. La miscela di reazione è stata agitata a 0°C per 3 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata versata in ghiaccio (500 g) lentamente ed estratta con acetato di etile (5x1 L). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 3% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-2-metossibenzen-1-solfonil cloruro (1,6 g, grezzo) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 4.07 (s, 3H).

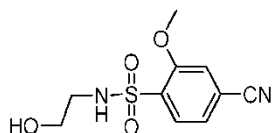
Intermedio 31: 4-bromo-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide:



31

Ad una soluzione di 4-bromo-2-metossibenzen-1-solfonil cloruro (1,6 g, 0,00565 mol, **Intermedio 30**) in diclorometano (20 mL), trietilamina (1,1 g, 0,0113 mol) è stata aggiunta a 28°C e agitata per 10 minuti. Seguita dall'aggiunta di 2-amminoetanolo (413 mg, 0,0067 mol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a 28°C e agitata per 2 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato lavato con *n*-pentano (5x50 mL) e il composto solido è stato essiccato sottovuoto ottenendo 4-bromo-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensulfonammide (1,2 g, 55%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.65-7.60 (m, 1H), 7.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 4.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3 H), 3.35-3.30 (m, 2 H), 2.86-2.76 (m, 2H). MS *m/z* [M+2H]⁺ = 310.02.

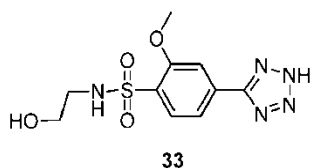
Intermedio 32: 4-ciano-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensulfonammide:



32

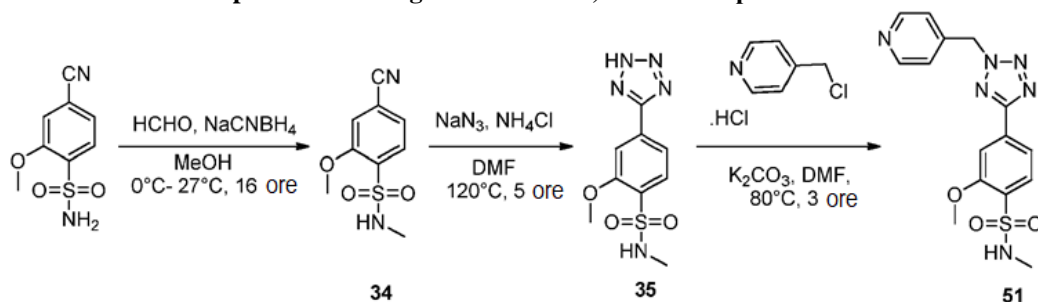
Ad una soluzione spurgata con argon di 4-bromo-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensulfonammide (1 g, 0,0032 mol, **Intermedio 31**) e cianuro di zinco (2,4 g, 0,021 mol) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), è stato aggiunto tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (1,8 g, 0,0016 mol) a 28°C. La miscela di reazione è stata agitata a 175°C per 30 min nel microonde. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 28°C e concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 60% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensulfonammide (450 mg, 49%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.90-2.81 (m, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 255.14.

Intermedio 33: N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonammide:

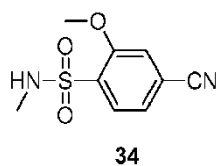


Ad una soluzione di 4-ciano-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensulfonammide (450 mg, 0,00175 mol, **Intermedio 32**) in *N,N*-dimetilformammide (4,5 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (1,1 g, 0,0175 mol) e cloruro di ammonio (0,93 g, 0,0175 mol) a 28°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C e agitata alla stessa temperatura per 3 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e spenta con HCl 1M (30 mL) a 0°C. La miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato agitato con il 15% di metanolo in diclorometano (10 mL) per 1 ora a 28°C. Esso è stato filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonammide (820 mg, grezza) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04-7.89 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.14 (br s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.91-2.82 (m, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 300.19.

Schema di reazione per la sintesi degli Intermedi 34, 35 e l'Esempio 51



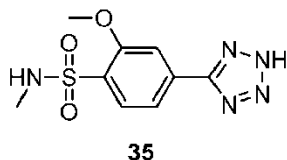
Intermedio 34: 4-ciano-2-metossi-N-metilbenzensulfonammide:



Ad una soluzione di 4-ciano-2-metossibenzensulfonammide (500 mg, 2,356 mmol, *fonte commerciale: Enamine*) in metanolo (15 mL), il pH è stato regolato a 4 con HCl 1N (0,2 mL). Successivamente, la formaldeide (soluzione acquosa al 30%) (2,5 mL, *fonte commerciale: Chemlabs*) è stata aggiunta a 0°C seguita dall'aggiunta

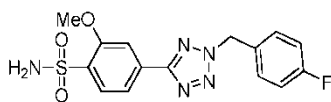
di cianoboroidruro di sodio (296 mg, 4,71 mmol) a 0°C. La temperatura della miscela di reazione è stata lentamente portata a 27°C e agitata per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato basificato con una soluzione di ammoniaca (30% acquosa) ed estratto con acetato di etile (3x50 mL). Lo strato organico è stato lavato con soluzione salina (2x50 mL), anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 50% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-2-metossi-N-metilbenzensolfonammide (400 mg, 75%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.86 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=1.1 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.43 (d, *J*=5.0 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 225.08.

Intermedio 35: 2-metossi-N-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-ciano-2-metossi-N-metilbenzensolfonammide (400 mg, 1,769 mmol, **Intermedio 34**) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (1,15 g, 17,69 mmol) e cloruro di ammonio (950 mg, 17,76 mmol) a 27°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 120°C e agitata alla stessa temperatura per 5 ore. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 27°C, spenta con HCl 1N (30 mL) ed estratta con acetato di etile (2x100 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato agitato con diclorometano (10 mL) per 20 minuti a 27°C. La sostanza solida è stata filtrata ed essiccata sotto sottovuoto ottenendo 2-metossi-N-metil-4-(2H-tetrazol-5-il) benzensolfonammide (300 mg, grezza) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.93 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J*=1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.44 (d, *J*=5.0 Hz, 3H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 268.08.

Intermedio 36: 4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossibenzensolfonammide:

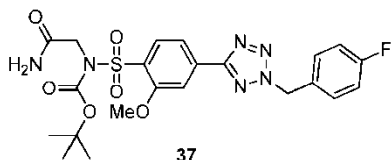


36

N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (356 μ L, 2,037 mmol) è stata aggiunta ad una soluzione agitata di 2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (260 mg, 1,019 mmol, **Intermedio 51**) e 1-(bromometil)-4-fluorobenzene (191 μ L, 1,528 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in *N,N*-dimetilformamide (DMF) (3395 μ L) sotto atmosfera di azoto. La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con DCM due volte.

Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo un olio che è stato lavato con CH_2Cl_2 e una sostanza solida bianca è stata filtrata ottenendo 4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossibenzensolfonammide (243mg, 65,7%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.31-7.19 (m, 4H), 6.04 (s, 2H), 4.01 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 419.19$.

Intermedio 37: terz-butil (2-ammino-2-ossoetil)((4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato:

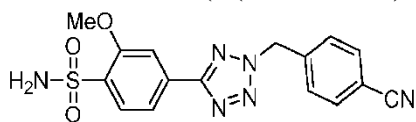


37

Ad una soluzione di 4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossibenzensolfonammide (240 mg, 0,660 mmol, **Intermedio 36**) in tetraidrofurano (2,7 mL), sono stati aggiunti di-terz-butil dicarbonato (0,455 mL, 1,981 mmol), Et_3N (0,110 mL, 0,793 mmol) e DMAP (40,3 mg, 0,330 mmol). La soluzione bianca risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 20 minuti. Quasi immediatamente la miscela di reazione è diventata bianca e più densa. Successivamente, sono stati aggiunti carbonato di potassio (183 mg, 1,321 mmol) e 2-bromoacetammide (193 mg, 1,400 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente. Dopo 90 minuti la miscela di reazione è diventata gialla e non più densa. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La reazione è stata spenta con NaHCO_3 saturo ed è stata estratta con EtOAc (x2). Lo strato

organico è stato lavato con NaCl saturo, anidrificato su Na₂SO₄ e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo *terz*-butil (2-ammino-2-ossoetil)((4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato (240 mg, 0,461 mmol, 69,8 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.46 (br s, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.09 (br s, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.18 (s, 9H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 521.25.

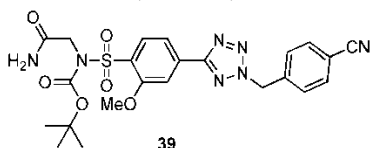
Intermedio 38: 4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossibenzensolfonammide:



38

N-etil-*N*-isopropilpropan-2-ammina (233 μL, 1,332 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione agitata di 2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide (170 mg, 0,666 mmol, **Intermedio 51**) e 4-(bromometil)benzonitrile (157 mg, 0,799 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in *N,N*-dimetilformamide (DMF) (2220 μL) sotto atmosfera di azoto. La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con DCM due volte. Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo un olio che è stato lavato con CH₂Cl₂ ottenendo una sostanza solida bianca che è stata filtrata. La sostanza solida bianca è stata triturrata con MeOH ottenendo una sostanza solida bianca, 4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossibenzensolfonammide (150 mg, 0,405 mmol, 60,8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94-7.86 (m, 3H), 7.80-7.70 (m, 2H), 7.59 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.24 (s, 2H), 6.19 (s, 2H), 4.01 (s, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 371.10.

Intermedio 39: *terz*-butil (2-ammino-2-ossoetil)((4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato:

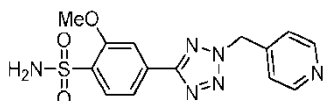


39

Ad una soluzione di 4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossibenzensolfonammide (150 mg, 0,405 mmol,

Intermedio 38) in tetraidrofurano (7 mL), sono stati aggiunti di-terz-butil dicarbonato (0,279 mL, 1,215 mmol), Et₃N (0,068 mL, 0,486 mmol) e DMAP (24,74 mg, 0,202 mmol). La soluzione bianca risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 20 minuti. Quasi immediatamente la miscela di reazione è diventata bianca e più densa. Successivamente, sono stati aggiunti carbonato di potassio (112 mg, 0,810 mmol) e 2-bromoacetammide (118 mg, 0,859 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente. Dopo 90 minuti, la miscela di reazione è diventata gialla e non densa. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La reazione è stata spenta con NaHCO₃ saturo ed è stata estratta con EtOAc (x2). Lo strato organico è stato lavato con NaCl saturo. NaCl, anidrificato su Na₂SO₄ e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo terz-butil (2-ammino-2-ossoetil)((4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato (240 mg, 0,364 mmol, 90 %). Il prodotto è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione ed è stato caratterizzato nel passaggio successivo.

Intermedio 40: 2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il) benzensolfonammide:

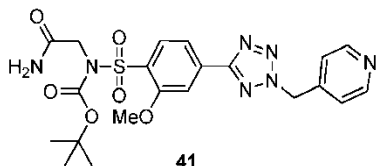


40

N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (349 µL, 1,998 mmol) è stato aggiunto ad una soluzione agitata di 2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide (170 mg, 0,666 mmol, **Intermedio 51**) e 4-(bromometil)-4-piridina bromidrato (202 mg, 0,799 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in *N,N*-dimetilformammide (DMF) (2220 µL) sotto atmosfera di azoto. Dopo 10 minuti la miscela è diventata nera. La soluzione è stata agitata a temperatura ambiente per 3 ore. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente nel corso del fine settimana. 4-(bromometil)piridina bromidrato(238 mg, 0.940 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) e N-etil-N-isopropilpropan-2-ammina (411 µL, 2.351 mmol) sono stati aggiunti e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 2 ore. C'era del materiale di partenza, quindi la miscela è stata riscaldata a 50°C per 2 ore. La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con DCM due volte. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (silice; EtOAc-cicloesano da 0/100 a 100/0) per 25 min. Le frazioni sono state raccolte e concentrate sottovuoto ottenendo 2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-

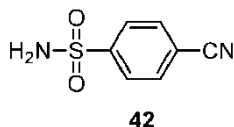
il)benzensolfonammide (150mg, 0,433 mmol, 65%) come sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8.65-8.56 (m, 1H), 7.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.01 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347.10$.

Intermedio 41: terz-butil (2-ammino-2-ossoetil)((2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato:



Ad una soluzione di 2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (150 mg, 0,433 mmol, **Intermedio 40**) in tetraidrofurano anidro (10 mL) sono stati aggiunti di-terz-butil dicarbonato (0,298 mL, 1,299 mmol), Et_3N (0,072 mL, 0,520 mmol) e DMAP (26,5 mg, 0,217 mmol). La soluzione bianca risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 20 minuti. Quasi immediatamente la miscela di reazione è diventata bianca e più densa. Successivamente, sono stati aggiunti carbonato di potassio (120 mg, 0,866 mmol) e 2-bromoacetammide (71,7 mg, 0,520 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente. Dopo 90 minuti, la miscela di reazione è diventata gialla e non più densa. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La reazione è stata spenta con NaHCO_3 saturo ed è stata estratta con EtOAc (x2). Lo strato organico è stato lavato con NaCl saturo, anidrificato su Na_2SO_4 e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo terz-butil (2-ammino-2-ossoetil)((metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (35 mg, 0,070 mmol, 16 %). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 504.20$.

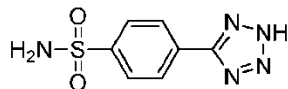
Intermedio 42: 4-cianobenzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-cianobenzen-1-solfonil cloruro (10 g, 49,59 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (100 mL), è stata aggiunta ammoniacca acquosa (25%) (50 mL) a 27°C e agitata per 3 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. La sostanza solida bianca è stata agitata con il 10% di metanolo in diclorometano (150 mL) a 27°C per 1 ora. Il composto

solido è stato filtrato ed essiccato sottovuoto ottenendo 4-cianobenzensulfonammide (8 g, grezza) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.13-8.03 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.59-7.47 (br s, 2H). MS m/z $[\text{M-H}]^- = 180.97$.

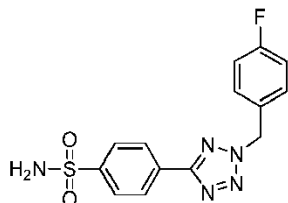
Intermedio 43: 4-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonammide:



43

Ad una soluzione di 4-ciano-N-benzensulfonammide (3,8 g, 20,88 mmol, **Intermedio 42** o *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in *N,N*-dimetilformammide (50 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (13,57 g, 208,73 mmol) e cloruro di ammonio (11,17 g, 208,78 mmol) a 27°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 120°C e agitata alla stessa temperatura per 5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 27°C, spenta con HCl 1N (150 mL) ed estratta con acetato di etile (3x100 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato agitato con diclorometano (10 mL) a 27°C per 30 minuti e filtrato. La sostanza solida è stata essiccata sottovuoto ottenendo 4-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonammide (3,2 g, 68%) come sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.53 (s, 2H). MS m/z $[\text{M-H}]^- = 224.03$.

Intermedio 44: 4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensulfonammide:

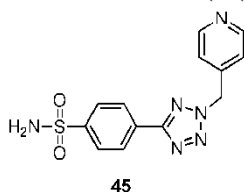


44

Ad una soluzione di 4-(2H-tetrazol-5-il)benzensulfonammide (1 g, 4,444 mmol), **Intermedio 43** o *fonte commerciale: Butt-Park*) carbonato di potassio (1,23 g, 8,9 mmol) in *N,N*-dimetilformammide (20 mL), è stato aggiunto 4-fluorobenzil bromuro (418 mg, 2,224 mmol, *fonte commerciale: Apollo Scientific*) a 27°C. La miscela di reazione è stata agitata a 27°C per 2 ore. Al termine, la miscela di reazione risultante è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel

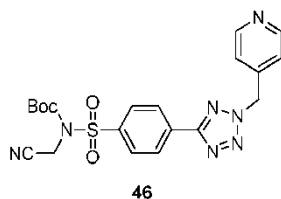
di silice 100-200 mesh), eluito con il 60% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (400 mg, 27%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57-7.45 (m, 4H), 7.25 (s, 2H), 6.03 (s, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 333.92$.

Intermedio 45: 4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 g, 4,444 mmol), **Intermedio 43** o *fonte commerciale: Butt-Park*) carbonato di potassio (1,23 g, 8,9 mmol) in *N,N*-dimetilformammide (20 mL), è stato aggiunto 4-(clorometil)piridina cloridrato (729 mg, 4,444 mmol) *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 27°C e agitato alla stessa temperatura per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 10% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, 25%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.66-8.58 (m, 2H), 8.31-8.22 (m, 2H), 8.04-7.97 (m, 2H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 6.14 (s, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 317.2$.

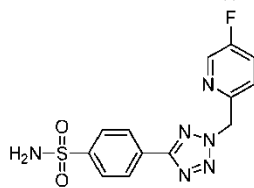
Intermedio 46: terz-butil (cianometil) ((4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il) fenil) solfonil) carbammato:



Ad una soluzione di 4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, 0,79 mmol, **Intermedio 45**), 4-(dimetilammino)piridina (48, 2 mg, 0,395 mmol) in tetraidrofurano (10 mL), sono stati

aggiunti anidride Boc (0,7 mL, 3,16 mmol) e trietilammina (0,15 mL, 1,106 mmol) a 27°C. La miscela di reazione è stata agitata a 27°C per 3 ore. Seguita dall'aggiunta di carbonato di potassio (218 mg, 1,58 mmol) e bromoacetonitrile (0,15 mL, 2,133 mmol) a 27°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata spenta con soluzione satura di bicarbonato di sodio (100 mL) ed estratta con acetato di etile (2x100 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 4% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo *tert*-butil (cianometil) ((4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (100 mg, grezzo) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.41-8.32 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 1.31 (s, 9H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 456.01.

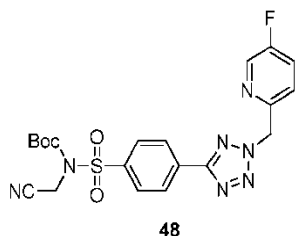
Intermedio 47: 4-2((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



47

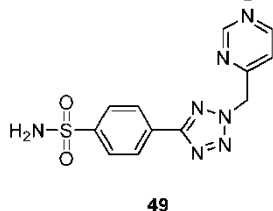
Ad una soluzione di 4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1,3 g, 5,777 mmol, **Intermedio 43** o *fonte commerciale: Butt-Park*), e carbonato di potassio (1,594 g, 11,555 mmol) in *N-N*-dimetilformammide (25 mL), è stato aggiunto 2-(bromometil)-5-fluoropiridina bromidrato (1,565 g, 5,7777 mmol, **Intermedio 5**) a 26°C e agitato alla stessa temperatura per 24 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (allumina neutra) usando il 6% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-(5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1,3 g, 53%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.55 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.84 (dt, *J* = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.17 (s, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 335.08.

Intermedio 48: terz-butil (cianometil) ((4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il) fenil) solfonil) carbammato:



Ad una soluzione agitata di 4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (600 mg, 1,796 mmol, **Intermedio 47**) in tetraidrofurano (25 mL), è stata aggiunta una miscela di 4-(dimetilammino)piridina (110 mg, 0,898 mmol), anidride Boc (1,17 g, 5389 mmol) e trietilammina (218 mg, 2,155 mmol). La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 5 ore. Seguita dall'aggiunta di carbonato di potassio (496 mg, 3,592 mmol) e bromoacetoneitrile (539 mg, 4,491 mmol) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata spenta con soluzione satura di bicarbonato di sodio (60 mL) ed estratta con acetato di etile (3x60 mL). Lo strato organico combinato è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (allumina neutra) ed eluito con diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo terz-butil(cianometil)((4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (600 mg, 44%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.41-8.25 (m, 2H), 8.21-8.09 (m, 2H), 7.84 (dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 1H), 6.28-6.08 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 1.30 (s, 9H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 474.40.

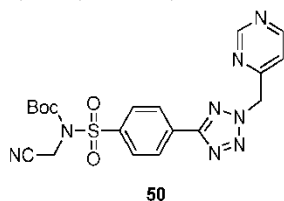
Intermedio 49: 4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (350 mg, 1,5555 mmol, **Intermedio 43** o fonte

commerciale: Butt-Park) e carbonato di potassio (429 mg, 3,111 mol) in *N-N*-dimetilformammide (10 mL), è stato aggiunto 4-(bromometil)pirimidina (269 mg, 1,5555 mmol, **Intermedio 1**) a 26°C e agitato alla stessa temperatura per 24 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, usando il 10% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta. Il composto ottenuto è stato agitato con la miscela di diclorometano (30 mL) ed etere di petrolio (100 mL) a 26°C per 15 minuti. Il composto solido precipitato è stato filtrato e essiccato sottovuoto ottenendo 4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, 46%) come sostanza solida rossa. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.14 (s, 1H), 8.88 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 6.28 (s, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 318.40.

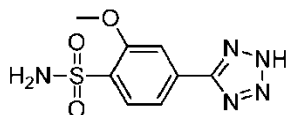
Intermedio 50: **terz-butil** **(cianometil)((4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato:**



Ad una soluzione agitata di 4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, 0,7886 mmol, **Intermedio 49**) in tetraidrofurano (15 mL), è stata aggiunta una miscela di 4-(dimetilammino)piridina (48 mg, 0,394 mmol), anidride Boc (516 mg, 2,365 mmol) e trietilammina (96 mL, 0,946 mmol) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 5 ore. Seguita dall'aggiunta di carbonato di potassio (218 mg, 1,577 mmol) e bromoacetonitrile (236 mg, 1,9715 mmol) a 26°C e la miscela di reazione risultante è stata agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata spenta con soluzione satura di bicarbonato di sodio (40 mL) ed estratta con acetato di etile (3x50 mL). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (allumina neutra) eluito in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo **terz-butil (cianometil)((4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-**

tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (250 mg, 52%) come gomma marrone. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (d, $J = 1.2$ Hz, 1 H), 8.90-8.70 (m, 1H), 8.49-8.24 (m, 2H), 8.20-7.99 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H), 6.07-5.87 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.39 (s, 9H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 457.16$

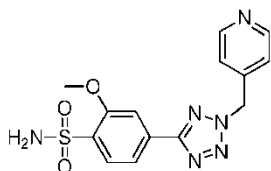
Intermedio 51: 2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



51

Ad una soluzione di 4-ciano-2-metossibenzensolfonammide (1 g, 4,712 mmol, *fonte commerciale: Enamine*) in *N, N*-dimetilformamide (20 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (3,06 g, 47,07 mmol) e cloruro di ammonio (2,52 g, 47,103 mmol) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 120°C e agitata per 4 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C, spenta con HCl 1N (40 mL) ed estratta con acetato di etile (2x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il residuo è stato agitato con miscela di diclorometano (10 mL) ed etere dietilico (10 mL) per 30 minuti a 27°C. Il composto solido precipitato è stato filtrato e essiccato sottovuoto ottenendo 2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il) benzensolfonammide (890 mg, grezza) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (s, 2H), 4.02 (s, 3H).

Intermedio 52: 2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il) benzensolfonammide:

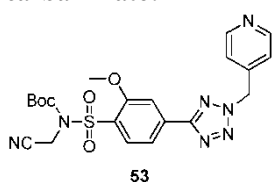


52

Ad una soluzione di 2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 1,176 mmol, **Intermedio 51**) e carbonato di potassio (325 mg, 2,352 mmol) in *N, N*-dimetilformamide (10 mL), è stata aggiunta 4-(clorometil)piridina cloridrato (193 mg, 1,177 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e agitata alla stessa temperatura per 2 ore. Al termine, la miscela di reazione è

stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'8% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, grezza) come gomma marrone. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.65-8.58 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.85-7.69 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.22 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 3.95 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 347.15$.

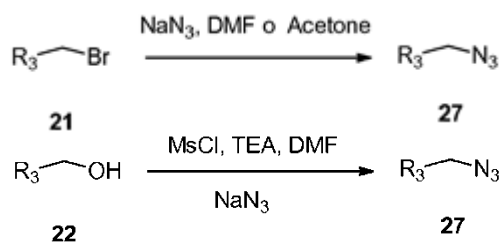
Intermedio 53: terz-butil (cianometil)((2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato:



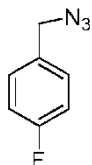
Ad una soluzione di 2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, 0,725 mmol, **Intermedio 52**) e 4-(dimetilammino)piridina (44 mg, 0,36 mmol) in tetraidrofurano (10 mL), sono stati aggiunti trietilammina (0,14 mL, 1,01 mmol) e anidride Boc (0,5 mL, 2,176 mmol) a 26°C e agitati per 3 ore. Seguiti dall'aggiunta di carbonato di potassio (200 mg, 1,447 mmol) e bromoacetonitrile (0,14 mL, 2,009 mmol) a 26°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo terz-butil (cianometil)((2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (300 mg, grezzo) come gomma marrone. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.72-8.43 (m, 2H), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95-7.77 (m, 2H), 7.50 - 7.21 (m, 2H), 6.16 (s, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 1.24 (s, 9H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486.19$.

Schema generale per la sintesi di Intermedi azoturo

Il bromuro aromatico **21** o l'alcol **22** sono trasformati nel corrispondente azoturo **27** utilizzando azoturo di sodio



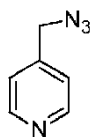
Intermedio 54: 1-(azidometil)-4-fluorobenzene:



54

Una soluzione di azoturo di sodio (258 mg, 3,97 mmol) in acqua (8 mL) è stata aggiunta a gocce in più di 20 minuti a una soluzione di 1-(bromometil)-4-fluorobenzene (0,329 mL, 2,65 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in acetone (20mL) a 0°C. La reazione è stata lasciata riscaldare fino a 25°C e agitata per 16 ore. L'acetone è stato rimosso sotto pressione ridotta a 25°C, e la miscela di reazione è stata estratta con esano. In seguito, gli strati organici combinati sono stati messi insieme ed anidrificati su Na₂SO₄, e il solvente è stato rimosso sotto pressione ridotta ottenendo 1-(azidometil)-4-fluorobenzene (320 mg, 2,117 mmol, 80%) come olio incolore. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.39 (m, 2H), 6.99-7.16 (m, 2H), 4.33 (s, 2H).

Intermedio 55: 4-(azidometil) piridina:

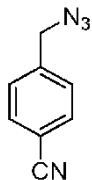


55

Ad una soluzione di piridin-4-ilmetanolo (1 g, 9,163 mmol, *fonte commerciale: AK Scientific*), e trietilammina (1,3 mL, 9,337 mmol) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), è stato aggiunto cloruro di mesile (0,7 mL, 9,043 mmol) a 0°C. La miscela di reazione è stata portata a 26°C e agitata per 2 ore. Seguita dall'aggiunta di azoturo di sodio (892 mg, 13,721 mmol) a 26°C e agitata alla stessa temperatura per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 50% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure

sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(azidometil)piridina (450 mg, 36%) come liquido giallo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.69-8.53 (m, 2H), 7.47-7.27 (m, 2H), 4.58 (s, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 135.16$.

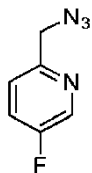
Intermedio 56: 4-(azidometil) benzonitrile:



56

Ad una soluzione di 4-(bromometil)benzonitrile (500 mg, 2,55 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), è stato aggiunto azoturo di sodio (175 mg, 2,692 mmol) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 10% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(azidometil)benzonitrile (360 mg, 89%) come liquido giallo. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.91-7.81 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.61 (s, 2H). MS m/z $[\text{M}] = 157.9$.

Intermedio 57: 2-(azidometil)-5-fluoropiridina:

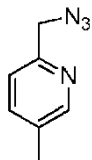


57

Ad una soluzione agitata di (5-fluoropiridin-2-il)metanolo (500 mg, 3,937 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) e trietilammina (398 mg, 3,937 mmol) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), è stato aggiunto cloruro di mesile (451 mg, 3,937 mmol) a 27°C. La miscela di reazione è stata agitata a 27°C per 2 ore. Seguita dall'aggiunta di azoturo di sodio (384 mg, 5,905 mmol) a 27°C e la miscela di reazione è stata agitata per 12 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh) con il 5% di acetato di

etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-(azidometil)-5-fluoropiridina (150 mg, 25%) come liquido marrone. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.46 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.48 (s, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 153.12$.

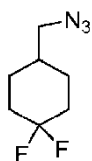
Intermedio 58: 2-(azidometil)-5-metilpiridina:



58

Ad una soluzione di (5-metilpiridin-2-il)metanolo (500 mg, 4,06 mmol, *fonte commerciale: Enamine*) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), sono stati aggiunti trietilammina (0,6 mL, 4,317 mmol) e cloruro di mesile (0,3 mL, 3,876 mmol) a 0°C. La miscela di reazione è stata portata a 26°C e agitata per 3 ore. Seguito dall'aggiunta di azoturo di sodio (396 mg, 6,091 mmol) a 26°C e la miscela di reazione è stata agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 40% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-(azidometil)-5-metilpiridina (300 mg, grezza) come liquido giallo. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.30 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 149.06$.

Intermedio 59: 4-(azidometil)-1,1-difluorocicloesano:

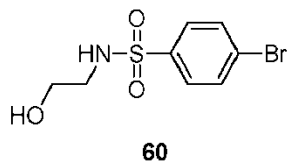


59

Ad una soluzione di 4-(bromometil)-1,1-difluorocicloesano (600 mg, 0,0028 mol, **Intermedio 3**) in *N,N*-dimetilformammide (6 mL), è stato aggiunto azoturo di sodio (549 mg, 0,0084 mol) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C e agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione

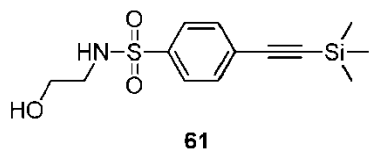
è stata usata per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.18 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.85-1.57 (m, 5H), 1.37-1.20 (m, 2H).

Intermedio 60: 4-bromo-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;



Ad una soluzione di 4-bromobenzen-1-solfonil cloruro (5 g, 19,568 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) in diclorometano (100 mL), sono stati aggiunti trietilammina (8,15 mL, 58,941 mmol) e 2-amminoetanolo (1,195 g, 19,59 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C . La miscela di reazione è stata portata a 26°C e agitata per 3 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 60% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (3,5 g, 64%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.88-7.77 (m, 2H), 7.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 4.66 (s, 1H), 3.36 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.80 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279.92$.

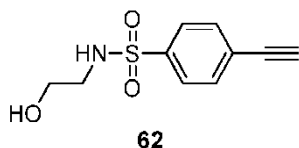
Intermedio 61: N-(2-idrossietil)-4-((trimetilsilil)etiril)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-bromo-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (3 g, 10,714 mmol, **Intermedio 60**) in *N,N*-dimetilformammide (20 mL), è stata aggiunta trietilammina (4,3 g, 42,856 mmol) a 26°C . La miscela di reazione è stata spurgata con azoto per 10 minuti, trimetilsililacetilene (1,0578 g, 16,071 mmol, *fonte commerciale: Avra*) è stato aggiunto e purgata con azoto per 15 minuti. Seguita dall'aggiunta di ioduro di rame(I) (204 mg, 1,0714 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (495 mg, 0,4285 mmol) a 26°C . La miscela di reazione risultante è stata agitata alla stessa temperatura per 16 ore in una provetta sigillata. Al termine, la miscela di reazione è stata versata nell'acqua (100 mL) ed estratta con acetato di etile (3x80 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su

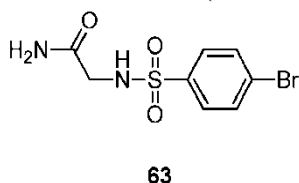
Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 30% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-(2-idrossietil)-4-((trimetilsilil)etnil)benzensolfonammide (1,3 g, 36%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.86 (br s, 1H), 3.69 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.11 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.70 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H), 0.27 (s, 9H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 298.03.

Intermedio 62: 4-etnil-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-((trimetilsilil)etnil)benzensolfonammide (1,3 g, 4,377 mmol, **Intermedio 61**) in una miscela di cloroformio (10 mL) e metanolo (10 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (302, 2,188 mmol) a 26°C e agitato per 5 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con HCl 1N (60 mL) ed estratto con acetato di etile (3x60 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo il prodotto grezzo 4-etnil-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (800 mg, 70%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.85-7.78 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.71-7.65 (m, 2H), 4.48 (s, 1H), 3.35 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H), 2.79 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 224.26.

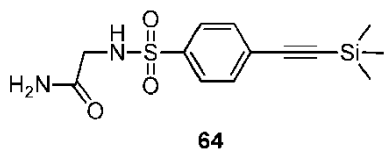
Intermedio 63: 2-(4-bromofenilsofonammido)acetammide:



Ad una soluzione di 4-bromobenzen-1-solfonil cloruro (10 g, 0,0394 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in tetraidrofurano (150 mL), è stato aggiunto 2-amminoacetammide cloridrato (5,1 g, 0,047 mol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a 28°C, seguito da una lenta aggiunta di trietilammina (15 mL, 0,118 mol) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a 28°C per 2 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acetato

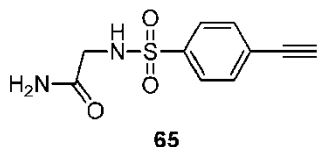
di etile (500 mL) e lavata con acqua (3x200 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 2-(4-bromofenilsolfonammido)acetammide (8 g, 63%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 (br s, 1H), 7.86-7.63 (m, 4H), 7.24 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 3.38 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 291.02.

Intermedio 64: 2-(4-((trimetilsilil)etnil)fenilsolfonammido)acetammide:



Ad una soluzione spurgata con argon di 2-(4-bromofenilsolfonammido)acetammide (8 g, 0,0273 mol, **Intermedio 63**) e trietilammina (15,3 mL, 0,1092 mol) in *N,N*-dimetilformammide (40 mL), sono stati aggiunti ioduro di rame(I) (519 mg, 0,0027 mol), etniltrimetilsilano (5,8 mL, 0,041 mol, *fonte commerciale: Avra*) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (1,26 g, 0,001 mol) a 28°C. La miscela di reazione è stata agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'80% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-(4-((trimetilsilil)etnil)fenilsolfonammido)acetammide (4 g, 42%) come sostanza solida marrone. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.87-7.70 (m, 2H), 7.63 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 2H), 7.25 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 3.45-3.34 (m, 2H), 0.25 (s, 9H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 309.17.

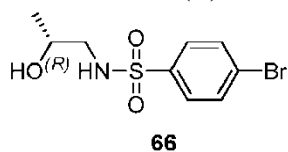
Intermedio 65: 2-(4-etnilfenilsolfonammido)acetammide:



Ad una soluzione di 2-(4-((trimetilsilil)etnil)fenilsolfonammido)acetammide (2 g, 0,0064 mol, **Intermedio 64**) in una miscela di cloroformio (10 mL) e metanolo (10 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (445 mg, 0,0032 mol) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato disciolto in acetato di etile (150

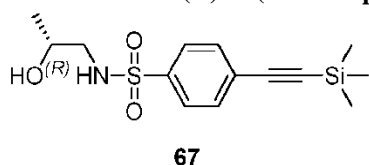
mL), lavato con acqua (2x50 mL) e soluzione salina (2x30 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo 2-(4-etinilfenilsolfonammido)acetammide (1,2 g, 68%) come sostanza solida marrone. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.97 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.39 (s, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 239.06.

Intermedio 66: (R)-4-bromo-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;



4-bromobenzosolfonil cloruro (1023 mg, 4,00 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) disciolto in tetraidrofurano (1 mL) è stato aggiunto a gocce a una soluzione agitata di (R)-1-amminopropan-2-olo (601 mg, 8,01 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) in tetraidrofurano (1 mL) a 0°C sotto azoto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata spenta con HCl 1N ed estratta con DCM. Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ e concentrato sotto pressione ridotta ottenendo (R)-4-bromo-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide (1,3 mg, 4,00 mmol, grezza) che è stato utilizzato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.70 (m, 2H), 7.69-7.62 (m, 2H), 5.31 (br s, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.10-3.02 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

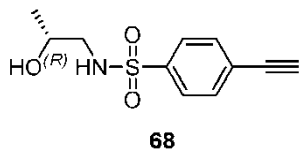
Intermedio 67: (R)-N-(2-idrossipropil)-4-((trimetilsilil)etnil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione agitata di (R)-4-bromo-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide (700 mg, 2,380 mmol, **Intermedio 66**) e etiniltrimetilsilano (0,501 mL, 3,57 mmol) in trietilammina (17 mL), sono stati aggiunti ioduro di rame(I) (18,13 mg, 0,095 mmol) e Pd(PPh₃)₄ (41,2 mg, 0,036 mmol). La miscela è stata riscaldata a 80°C per 16 ore sotto N₂. La miscela è stata filtrata sotto celite e il solvente è stato fatto evaporare ottenendo (R)-N-(2-idrossipropil)-4-((trimetilsilil)etnil)benzensolfonammide (726 mg, 2,331 mmol, grezza) come olio arancione.

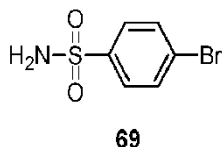
MS m/z $[M+H]^+ = 312.22$.

Intermedio 68: (R)-4-etinil-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide:



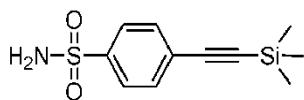
(R)-N-(2-idrossipropil)-4-((trimetilsilil)etinil)benzensolfonammide (726 mg, 2,331 mmol, **Intermedio 67**) è stato disciolto in metanolo (70 mL) e K_2CO_3 (1154 mg, 5,83 mmol) è stato aggiunto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 48 ore. La miscela è stata concentrata, e divisa tra CH_2Cl_2 e H_2O . Lo strato organico è stato anidrificato su $MgSO_4$, filtrato ed fatto evaporare a secchezza. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (silice, EtOAc-cicloesano da 0/100 a 50/50). Le frazioni state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo (R)-4-etinil-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide (260mg, 1,087 mmol, 46,6%) come olio giallo 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86-7.80 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 5.18-5.13 (m, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.11-3.05 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.08 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 1.17 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H). MS m/z $[M+H]^+ = 240.2$.

Intermedio 69: 4-bromobenzosolfonammide:



Ad una soluzione di 4-bromobenzen-1-solfonil cloruro (5 g, 19,568 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) in diclorometano (100 mL), è stata aggiunta la soluzione di ammoniaca (35% soluzione acquosa) (50 mL) a $27^\circ C$ e agitata per 4 ore a $27^\circ C$. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 60% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromobenzosolfonammide (4 g, 86%) come sostanza solida biancastra. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.83-7.71 (m, 4H), 7.45 (s, 2H). MS m/z $[M-H]^- = 233.93$.

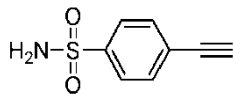
Intermedio 70: 4-((trimetilsilil)etinil)benzensolfonammide:



70

Ad una soluzione spurgata con azoto di 4-bromobenzenesulfonammide (2 g, 8,475 mmol, **Intermedio 69**), trietilammina (4,71 mL, 33,851 mmol) e trimetilsililacetilene (1,81 mL, 12,716 mmol) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), sono stati aggiunti ioduro di rame(I) (161 mg, 0,845 mmol) e tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (392 mg, 0,339 mmol) a 27°C e agitati a 27°C per 16 ore in una provetta sigillata. Al termine, la miscela di reazione è stata filtrata attraverso celite e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 60% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-((trimetilsilil)etinil)benzenesulfonammide (1,8 g, 85,7%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 0.25 (s, 9H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 252.00.

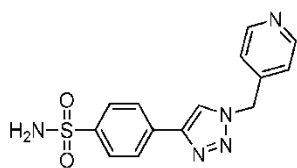
Intermedio 71: 4-etinilbenzenesulfonammide:



71

Ad una soluzione di 4-((trimetilsilil)etinil)benzenesulfonammide (1,8 g, 7,115 mmol, **Intermedio 70**) in una miscela di cloroformio (10 mL) e metanolo (10 mL), è stato aggiunto il carbonato di potassio (393 mg, 2,844 mmol) a 27°C e agitato per 16 ore a 27°C. Al termine, la miscela di reazione è stata fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il residuo è stato diluito con acetato di etile (200 mL) e lavato con HCl 1N (150 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo 4-etinilbenzenesulfonammide (1,4 g, grezza) come sostanza solida marrone. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 4.42 (s, 1H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 179.97.

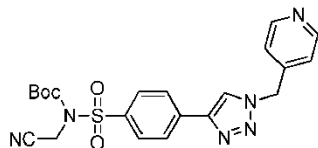
Intermedio 72: 4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzenesulfonammide:



72

Ad una soluzione di 4-etinilbenzensolfonammide (800 mg, 4,419 mmol, **Intermedio 71**) e 4-(azidometil)piridina (583 mg, 4,417 mmol, **Intermedio 55**) in una miscela di etanolo (10 mL) e acqua (10 mL), sono stati aggiunti solfato di rame pentaidrato (110 mg, 0,442 mmol) e L-ascorbato di sodio (262 mg, 1,323 mmol) a 26°C e agitati a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 10% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide (500 mg, grezza) come sostanza solida marrone. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.65-8.55 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.22 (m, 4H), 5.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 316.15.

Intermedio 73: **terz-butil (cianometil)((4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)solfonil)carbammato:**

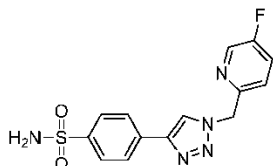


73

Ad una soluzione di 4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide (500 mg, 1,587 mmol, **Intermedio 72**) e 4-(dimetilammino)piridina (97 mg, 0,794 mmol) in tetraidrofurano (20 mL), sono stati aggiunti trietilammina (0,3 mL, 2,158 mmol) e dicarbonato di di-terz-butile (1,09 mL, 4,747 mmol) a 26°C e agitati a 26°C per 8 ore, seguita dall'aggiunta di carbonato di potassio (438,7 mg, 3,174 mmol) e bromoacetonitrile (0,3 mL, 4,31 mmol) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 10% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo terz-butil

(cianometil)((4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)solfonil)carbammato (500 mg, grezzo) come sostanza solida marrone. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.91 (s, 1H), 8.60 (br s, 2H), 8.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.04 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 1.31 (s, 9H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455.15$.

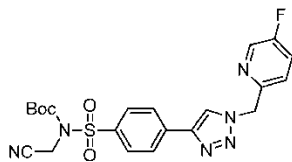
Intermedio 74: 4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide:



74

Ad una soluzione di 4-etinilbenzensolfonammide (4 g, 22,099 mmol, **Intermedio 71**) e 2-(azidometil)-5-fluoropiridina (3.36 g, 22,105 mmol, **Intermedio 57**) in una miscela di etanolo (50 mL) e acqua (50 mL), sono stati aggiunti solfato di rame pentaidrato (550 mg, 2,209 mmol) e L-ascorbato di sodio (1,31 g, 6,616 mmol) a 27°C e agitati per 16 ore a 27°C. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 4% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide (4,6 g, 63%) come sostanza solida biancastra. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.59-8.54 (m, 1H), 8.05 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.36 (s, 2H), 5.79 (s, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 334.37$.

Intermedio 75: terz-butil (cianometil)((4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil) 1H-1,2,3-triazol-4-il) fenil)solfonil) carbammato:

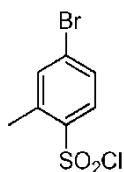


75

Ad una soluzione di 4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide (2,6 g, 7,808 mmol, **Intermedio 74**) e 4-(dimetilammino)piridina (477 mg, 3,904 mmol) in tetraidrofurano (20 mL), sono stati

aggiunti dicarbonato di di-terz-butile (5,4 mL, 23,505 mmol) e trietilammina (1,6 mL, 16 mmol) a 27°C. La miscela di reazione è stata agitata a 27°C per 5 ore seguita dall'aggiunta di carbonato di potassio (2,16 g, 15,629 mmol) e bromoacetonitrile (1,4 mL, 20,1 mmol) a 27°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 2% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta. I composti ottenuti sono stati lavati con etere dietilico (2x20 mL) e essiccati sottovuoto ottenendo terz-butil(cianometil) ((4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)solfonil)carbammato (2 g, 54%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.60-8.54 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.60 - 7.51 (m, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.92 (s, 2H), 1.30 (s, 9H). MS m/z [M+H]⁺ = 473.22.

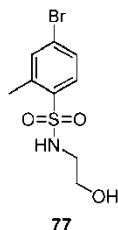
Intermedio 76: (4-bromo-2-metilbensolfonil cloruro):



76

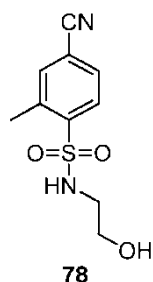
Ad una soluzione di 4-bromo-2-metilaniolina (5,0 g, 26,874 mmol, *fonte commerciale: Sigma Aldrich*) in acido acetico (12,5 mL) e HCl concentrato (25 mL), è stata aggiunta una soluzione acquosa di NaNO₂ (2,78 g, 40,31 mmol, *fonte commerciale: Finar*) lentamente a 0°C e agitata per 30 minuti. Questa miscela di reazione è stata aggiunta ad una soluzione satura preparata di SO₂ in acido acetico (90 mL) e cloruro di rame(II) (1,8 g, 13,43 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a 0°C e agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata disciolta con acqua (100 mL) ed estratta con acetato di etile (3x100 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-2- metilbensolfonil cloruro) (5 g, grezzo) come gomma marrone. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.91 (m, 1H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.54-7.51 (m, 1H), 2.78 (s, 3H). Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

Intermedio 77: 4-bromo-N-(2-idrossietil)-2-metilbenzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-bromo-2-metilbenzensolfonil cloruro (5 g, 18,55 mmol, **Intermedio 76**) in tetraidrofurano (100 mL), è stata aggiunta trietilammina (7,2 mL, 51,94 mmol, *fonte commerciale: Finar*) a 0°C, seguita da 2-amminoetanolo (1,35 g, 22,26 mmol, *fonte commerciale: Avra*). Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e la si è agitata per 3 ore alla stessa temperatura. Al termine, la reazione è stata diluita con acetato di etile (150 mL) e acqua (50 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (2x30). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con l'1,5% di metanolo in DCM. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-N-(2-idrossietil)-2-metilbenzensolfonammide (2,3 g, 40,8%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76-7.72 (m, 2H), 7.67-7.65 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.35-3.31 (m, 2H), 2.85-2.79 (m, 2H), 2.6 (s, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 296.09.

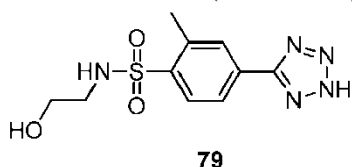
Intermedio 78: 4-ciano-N-(2-idrossietil)-2-metilbenzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-bromo-N-(2-idrossietil)-2-metilbenzensolfonammide (2,2 g, 7,748 mmol, **Intermedio 77**) in *N,N*-dimetilformammide (22 mL), è stato aggiunto Zn(CN)₂ (2,6 g, 22,43 mmol, *fonte commerciale: Sigma Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata spurgata con azoto 10 minuti, tetrakis (trifenilfosfina)palladio(0) (0,863 g, 0,747 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) è stato aggiunto e nuovamente spurgato con azoto per 15

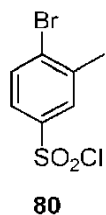
minuti a 26°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 120°C per 40 minuti in condizioni di microonde. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acetato di etile (200 mL), filtrata attraverso un tampone di celite e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con il 35% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-N-(2-idrossietil)-2-metilbenzensolfonammide (1,1 g, 42%) come sostanza solida giallo chiaro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95-7.91 (m, 3H), 7.84-7.79 (m, 1H), 4.65 (br s, 1H), 3.33-3.27 (m, 2H), 2.87-2.84 (m, 2H), 2.65 (s, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 241.18.

Intermedio 79: N-(2-idrossietil)-2-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-ciano-N-(2-idrossietil)-2-metilbenzensolfonammide (1,0 g, 4,16 mmol, **Intermedio 78**) in tetraidrofurano (10 mL) e acqua (1 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (1,02 g, 15,81 mmol) e bromuro di zinco (1,78 g, 7,90 mmol) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C e agitata per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C, diluita con acqua ghiacciata (20 mL) e acidificata con HCl concentrato fino a pH 2. La sostanza solida precipitata è stata filtrata, lavata con acqua ed essiccata ottenendo N-(2-idrossietil)-2-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (600 mg) come sostanza solida biancastra. MS *m/z* [M+H]⁺ = 284.17. Il materiale è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

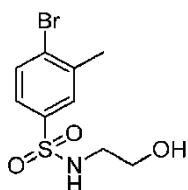
Intermedio 80: 4-bromo-3-metilbenzensolfonil cloruro:



Ad una soluzione di 4-bromo-3-metil-anilina (5,0 g, 26,87 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in acido acetico (12,0 mL) e HCl concentrato (20 mL), è stata aggiunta lentamente una soluzione acquosa di NaNO₂

(2,78 g, 40,31 mmol, 20 mL acqua, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C e agitato per 30 minuti. Questa miscela di reazione è stata aggiunta ad una soluzione satura preparata di SO₂ in acido acetico (50 mL) e cloruro di rame(II) (1,08 g, 8,06 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 10°C e poi agitata a 27°C per 12 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acqua (100 mL) ed estratta con acetato di etile (1 L). La soluzione organica combinata è stata anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-3-metilbenzensolfonil cloruro (5 g, grezzo) come gomma marrone. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 - 7.88 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 2.53 (s, 3H).

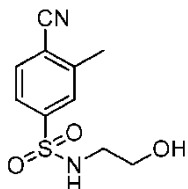
Intermedio 81: 4-bromo-N-(2-idrossietil)-3-metilbenzensolfonammide:



81

Ad una soluzione di 4-bromo-3-metilbenzensolfonil cloruro (5 g, 18,65 mmol, **Intermedio 80**) in tetraidrofurano (50 mL), è stata aggiunta trietilammina (5,2 mL, 37,3 mmol, *fonte commerciale: RCP*) seguita da 2-amminoetanolo (1,13 g, 18,65 mmol, *fonte commerciale: RCP*) a 0°C. Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e si è agitato a temperatura ambiente per 5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acetato di etile (2 mL) e lavata con acqua (1 L), soluzione salina (500 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-N-(2-idrossietil)-3-metilbenzensolfonammide (5 g, 91%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80-7.77 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.51-7.47 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.33 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 294.08.

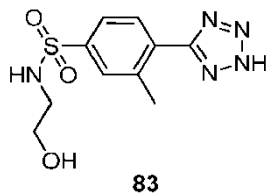
Intermedio 82: 4-ciano-N-(2-idrossietil)-3-metilbenzensolfonammide



82

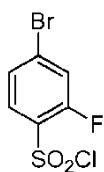
Ad una soluzione di 4-bromo-N-(2-idrossietil)-3-metilbenzensolfonammide (4 g, 13,68 mmol, **Intermedio 81**) in *N,N*-dimetilformammide (40 mL), è stato aggiunto $Zn(CN)_2$ (7,26 g, 41,08 mmol, *fonte commerciale: Sigma Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata spurgata con azoto per 10 minuti, tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (1,6 g, 1,36 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) è stata aggiunta e nuovamente spurgata con azoto a 26°C per 15 minuti. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 100°C per 12 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata versata nell'acqua (1 L) ed estratta con acetato di etile (2x700 mL). La soluzione organica combinata è stata anidrificata su Na_2SO_4 anidro, filtrata e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante il sistema di cromatografia flash Reveleris®, eluito con il 20% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-N-(2-idrossietil)-3-metilbenzensolfonammide (2,5 g, 76%) come liquido marrone. 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.04-8.0 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.37 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H). MS m/z $[M-H]^- = 239.19$.

Intermedio 83: N-(2-idrossietil)-3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di di 4-ciano-N-(2-idrossietil)-3-metilbenzensolfonammide (2,3 g, 9,58 mmol, **Intermedio 82**) in tetraidrofurano (23 mL) e acqua (3 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (2,36 g, 36,4 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e bromuro di zinco (4,09 g, 18,2 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C e agitata per 12 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato acidificato con HCl concentrato (30 mL) a pH 2. La sostanza solida precipitata è stata filtrata, lavata con acqua ed essiccata ottenendo N-(2-idrossietil)-3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1,5 g, grezza) come sostanza solida biancastra. MS m/z $[M-H]^- = 282.18$.

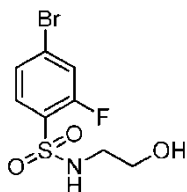
Intermedio 84: 4-bromo-2-fluorobenzen-1-solfonil cloruro:



84

Ad una soluzione di 4-bromo-2-fluoroanilina (2,0 g, 10,58 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in acido acetico (5 mL) e HCl acquoso (8 mL), è stata aggiunta lentamente una soluzione acquosa di NaNO₂ (1,1 g, 15,87 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C e agitato per 45 minuti. Questa miscela di reazione è stata aggiunta ad una soluzione satura preparata di SO₂ in acido acetico (20 mL) e cloruro di rame(II) (0,42 g, 3,17 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 0°C e agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata estratta con acetato di etile (500 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-2-fluorobenzen-1-solfonil cloruro (2 g, grezzo) come gomma. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92-7.88 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H).

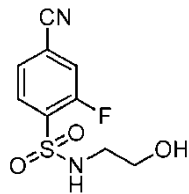
Intermedio 85: 4-bromo-2-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



85

Ad una soluzione di 4-bromo-2-fluorobenzen-1-solfonil cloruro (2 g, 7,35 mmol, **Intermedio 84**) in tetraidrofurano (20 mL), è stata aggiunta trietilammina (2 mL, 14,7 mol, *fonte commerciale: RCP*) seguita da 2-amminoetanolo (0,5 g, 7,35 mmol, *fonte commerciale: RCP*) a 0°C. Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e si è agitato alla stessa temperatura per 5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acetato di etile (1 L). Lo strato organico è stato lavato con acqua (500 mL), soluzione salina (200 mL), anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-2-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (2 g, 91%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89-7.85 (m, 1H), 7.8 -7.77 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 4.62 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.33 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H). MS *m/z* [M+2H]⁺ = 298.04.

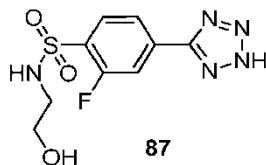
Intermedio 86: 4-ciano-2-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



86

Ad una soluzione di 4-bromo-2-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (2 g, 6,71 mmol, **Intermedio 85**) in *N,N*-dimetilformammide (20 mL), è stato aggiunto $Zn(CN)_2$ (3,56 g, 20,3 mmol, *fonte commerciale: Sigma Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata spurgata con azoto per 10 minuti, tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (0,77 g, 0,67 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) è stato aggiunto e nuovamente spurgato con azoto a 26°C per 15 minuti. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 100°C per 12 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata versata nell'acqua (500 mL) ed estratta con acetato di etile (2x500 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante il sistema di cromatografia flash Reveleris®, eluito con il 15% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-2-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1,1 g, 68%) come liquido marrone. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.22 (s, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 3.37 (q, $J=6.0$ Hz, 2H), 2.97 (t, $J=6.1$ Hz, 2H). MS m/z $[M+H]^+$ = 243.12

Intermedio 87: 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:

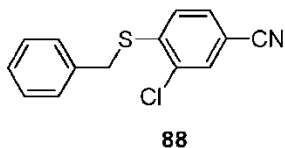


87

Ad una soluzione di 4-ciano-2-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1,0 g, 4,098 mmol, **Intermedio 86**) in tetraidrofurano (10 mL) e acqua (1 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (1,0 g, 15,57 mmol) e bromuro di zinco (1,75 g, 7,78 mol) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C e agitata per 12 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e acidificata con HCl concentrato (30 mL) fino a pH 2. La sostanza solida precipitata è stata filtrata, lavata con acqua ed essiccata ottenendo 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-

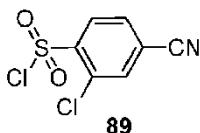
(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 g, 85%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.09-7.98 (m, 3H), 3.42-3.25 (m, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.98 (q, $J=6.1$ Hz, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 288.13$

Intermedio 88: 4-(benziltio)-3-clorobenzonitrile:



Ad una soluzione di 3,4-diclorobenzonitrile (5 g, 29,25 mmol, *fonte commerciale: Alfa*) in *N,N*-dimetilformammide (50 mL), sono stati aggiunti carbonato di potassio (9,7 g, 70,19 mmol) e fenilmetantiolo (4,35 g, 35,1 mmol, *fonte commerciale: Alfa*) a 28°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 100°C per 16 ore. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 28°C e diluita con acetato di etile (200 mL). Lo strato organico è stato successivamente lavato con acqua ghiacciata (5x100 mL) e soluzione salina (50 mL). Gli strati organici sono stati combinati e anidrificati su Na_2SO_4 anidro, filtrati e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-(benziltio)-3-clorobenzonitrile (4 g, 28% purezza= 53%). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 258.42$

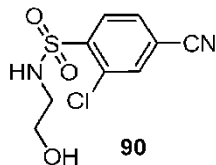
Intermedio 89: 2-cloro-4-cianobenzen-1-solfonil cloruro:



Ad una soluzione di 4-(benziltio)-3-clorobenzonitrile (4 g, 15,443 mmol, **Intermedio 88**) in acido acetico (6 mL), acqua (4 mL) e acetonitrile (160 mL), è stato aggiunto 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-dione (3,63 g, 18,531 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) a 0°C. La reazione è stata agitata a 28°C per 16 ore. Al termine, la reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta ottenendo il prodotto grezzo che è stato diluito con acetato di etile (200 mL) e acqua (50 mL). Lo strato organico è stato separato e lavato con soluzione satura di NaHCO_3 (2x100 mL). Lo strato organico è stato lavato con NaCl saturo (50 mL), anidrificato su Na_2SO_4 anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 10% di acetato di etile in esano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-cloro-4-cianobenzen-1-solfonil cloruro

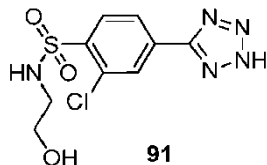
(1,6 g, 24%, purezza 54%) come sostanza solida marrone.

Intermedio 90: 2-cloro-4-ciano-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2-cloro-4-cianobenzen-1-solfonil cloruro (1,6 g, 6,81 mmol, **Intermedio 89**) in tetraidrofurano (32 mL), è stata aggiunta trietilammina (2,3 mL, 17,026 mmol, *fonte commerciale: Finar*) a 0°C, seguita da 2-amminoetanolo (0,49 g, 8,17 mmol, *fonte commerciale: Avra*). Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 28°C e si è agitato per 3 ore alla stessa temperatura. Al termine, la reazione è stata diluita con acetato di etile (100 mL) e acqua (50 mL). Lo strato organico è stato separato e anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con il 40% di acetato di etile in esano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo cloro 2-cloro-4-ciano-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1 g, 53,3%) come sostanza solida biancastra. MS *m/z* [M+H]⁺ = 261.05.

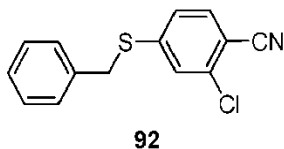
Intermedio 91: 2-cloro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2-cloro-4-ciano-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1,0 g, 3,8461 mmol, **Intermedio 90**) in tetraidrofurano (10 mL) e acqua (1 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (0,95 g, 14,615 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e bromuro di zinco (1,6 g, 7,307 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a 28°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C e agitata per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e spenta con acqua ghiacciata (20 mL). Il pH della soluzione è stato adattato aggiungendo lentamente, a 0°C, HCl concentrato (35 mL) fino a pH 2. Successivamente, il THF è stato rimosso sotto pressione ridotta e la sostanza solida precipitata è stata filtrata, lavata con acqua ed essiccata ottenendo 2-cloro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (100 mg, 60%) come sostanza solida biancastra. MS *m/z* [M+H]⁺ =

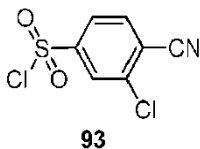
304.04

Intermedio 92: 4-(benziltio)-2-clorobenzonitrile:



Ad una soluzione di 2 cloro-4-fluorobenzonitrile (5 g, 32,26 mmol, fonte commerciale: Combi-Blocks) in N,N-dimetilsolfammide (50 mL), sono stati aggiunti carbonato di potassio (8,9 g, 64,52 mmol) e fenilmetantiolo (4,8 g, 38,71 mmol, *fonte commerciale: Alfa*) a 28°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 100°C per 16 ore. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 28°C e diluita con acetato di etile (200 mL). Lo strato organico è stato successivamente lavato con acqua ghiacciata (5x100 mL) e soluzione salina (100 mL). Gli strati organici sono stati combinati e anidrificati su Na₂SO₄ anidro, filtrati e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 18% di acetato di etile in esano ottenendo 4-(benziltio)-2-clorobenzonitrile (3,5 g, 41,7%). MS *m/z* [M+2H]⁺ = 261.13

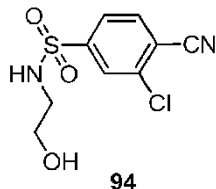
Intermedio 93: 3-cloro-4-cianobenzen-1-solfonil cloruro:



Ad una soluzione di 4-(benziltio)-2-clorobenzonitrile (3,5 g, 13,51 mmol, **Intermedio 92**) in acetonitrile (140 mL), sono stati aggiunti acido acetico (5,25 mL), acqua (3,5 mL) e 1,3-dicloro-5,5-dimetilimidazolidina-2,4-dione (3,1 g, 16,21 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) a 0°C. La reazione è stata agitata a 28°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta ottenendo il prodotto grezzo che è stato diluito con acetato di etile (200 L). Lo strato organico è stato separato e lavato con soluzione satura di NaHCO₃ (3x50 mL). Lo strato organico è stato lavato con NaCl saturo (50 mL), anidrificato su Na₂SO₄ anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 10% di acetato di etile in esano. Le frazioni

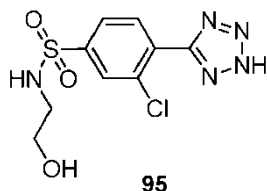
pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 3-cloro-4-cianobenzen-1-solfonil cloruro (1,6 g, 42,5%) come sostanza solida giallo chiaro.

Intermedio 94: 3-cloro-4-ciano-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 3-cloro-4-cianobenzen-1-solfonil cloruro (1,5 g, 6,38 mmol, **Intermedio 93**) in tetraidrofurano (30 mL), è stata aggiunta trietilammina (1,8 mL, 12,77 mmol, *fonte commerciale*: Finar) a 0°C, seguita da 2-amminoetanolo (0,38 g, 6,38 mmol, *fonte commerciale*: Avra). Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e si è agitato per 1 ore alla stessa temperatura. Al termine, la reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta ottenendo il prodotto grezzo che è stato diluito con acetato di etile (100 mL). Lo strato organico è stato successivamente lavato con acqua (2x50 mL) e soluzione salina (50 mL). Gli strati organici sono stati combinati e anidrificati su Na₂SO₄ anidro, filtrati e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 50% di acetato di etile in esano ottenendo 3-cloro-4-ciano-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1 g, 59,6%) come sostanza solida biancastra. MS *m/z* [M-H]⁻ = 258.93.

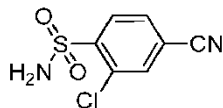
Intermedio 95: 3-cloro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 3-cloro-4-ciano-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1,0 g, 3,846 mmol, **Intermedio 94**) in tetraidrofurano (10 mL) e acqua (1 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (0,95 g, 14,61 mmol) e bromuro di zinco (1,64 g, 7,31 mmol) a 28°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C e agitata per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e acidificata con HCl concentrato (30 mL) fino a pH 2. Successivamente il THF è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo 3-cloro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-

tetrazol-5-il)benzensolfonammide 800 mg, 25%) come sostanza solida bianca. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

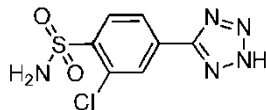
Intermedio 96: 2-cloro-4-cianobenzensolfonammide:



96

Una soluzione agitata di 2-cloro-4-cianobenzen-1-solfonil cloruro (6,0 g, 25,416 mmol, **Intermedio 89**) in tetraidrofurano (60 mL) è stata raffreddata a 0°C e successivamente è stato aggiunto il gas di ammoniaca per un periodo di 20 minuti. Dopo la spurgazione, la reazione è stata agitata a 0°C per 3 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta ottenendo il prodotto grezzo che è stato diluito con acetato di etile (500 mL) e acqua (100 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile (3x30 mL). Gli strati organici sono stati combinati e lavati con soluzione satura di NaCl (3x100 mL), anidrificati su Na₂SO₄ anidro e filtrati. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo 2-cloro-4-cianobenzensolfonammide (5 g, 88,9%) come sostanza solida bianca. MS m/z [M-H]⁻ = 215.16.

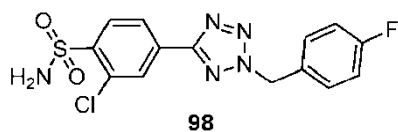
Intermedio 97: 2 cloro-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



97

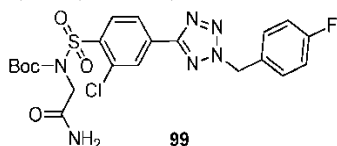
Ad una soluzione di 2-cloro-4-cianobenzensolfonammide (5,0 g, 23,08 mmol, **Intermedio 96**) in tetraidrofurano (50 mL) e acqua (5 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (5,7 g, 87,70 mmol) e bromuro di zinco (9,8 g, 43,85 mmol) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C e agitata per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C. Successivamente, è stata spenta con acqua fredda (50 mL) e acidificata con HCl concentrato (30 mL) fino a pH 2. Successivamente, il THF è stato fatto evaporare sotto pressione e la sostanza solida ottenuta è stata filtrata ottenendo 2-cloro-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide 5 g, 80,3%) come sostanza solida bianca. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione. MS m/z [M+H]⁺ = 260.14.

Intermedio 98: 2-cloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2-cloro-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (5 g, 19,255 mmol, **Intermedio 97**) in acetonitrile (100 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (6,7 mL, 38,51 mmol, *fonte commerciale: Finar*) seguita dall'aggiunta di 2-(bromometil)-5-fluoropiridina (0,169 g, 1,172 mmol, *fonte commerciale: Spectrochem*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (200 mL) e acqua (50 mL). È stata agitata per 15 minuti e poi entrambi gli strati sono stati separati. Lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (3x50 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (2x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro e filtrato. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 40% di acetato di etile in esano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-cloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (4,2 g) come sostanza solida biancastra. MS m/z [M+H]⁺ = 368.15

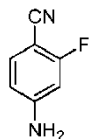
Intermedio 99: **terz-butil** **(2-ammino-2-ossoetil)((2-cloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato:**



Ad una soluzione di 2-cloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 g, 2,719 mmol, **Intermedio 98**) in tetraidrofurano (20 mL), sono stati aggiunti 4-(dimetilammino)piridina (166 mg, 1,36 mmol) e trietilammina (0,57 mL, 4,08 mmol) seguiti da anidride Boc (1,78 g, 8,157 mmol) a 0°C. La reazione è stata agitata a 26°C per 6 ore. Successivamente, carbonato di potassio (0,75 g, 5,438 mmol) e bromoacetonitrile (0,56 g, 4,08 mmol) sono stati aggiunti a 26°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata spenta con acqua ghiacciata (50 mL) ed estratta con acetato di etile (3x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro e filtrato. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto

pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 50% di acetato di etile in esano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo *terz*-butil (2-ammino-2-ossoetil)((2-cloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (440 mg, 27%) come sostanza solida bianca. MS(m/z):+]= 525.40

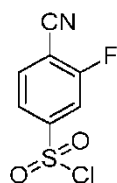
Intermedio 100: 4-ammino-2-fluorobenzonitrile:



100

Ad una soluzione di 4-bromo-3-fluoroanilina (5,0 g, 26,46 mmol, *fonte commerciale: Matrix*) in *N,N*-dimetilformammide (50 mL), è stato aggiunto $Zn(CN)_2$ (9,3 g, 79,38 mmol, *fonte commerciale: Sigma Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata spurgata con azoto per 10 minuti, tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (6,1 g, 5,29 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) è stato aggiunto e spurgato ulteriormente con azoto per 10 minuti a 26°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 130°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (2x500 mL). Lo strato organico è stato lavato con acqua (2x100 mL), anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando silice (100-200 mesh), eluito con il 15% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ammino-2-fluorobenzonitrile (2,7 g, 72%) come sostanza solida biancastra. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.31 (m, 1H), 6.47-6.38 (m, 2H), 4.26 (br s, 2H). MS m/z $[M+H]^+ = 137.06$

Intermedio 101: 4-ciano-3-fluorobenzen-1-solfonil cloruro:

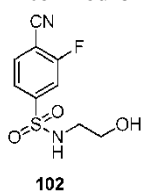


101

Ad una soluzione di 4-ammino-2-fluorobenzonitrile (2,0 g, 14,69 mmol, **Intermedio 100**) in acido acetico (5 mL) e HCL concentrato (10 mL), è stata aggiunta lentamente una soluzione acquosa di $NaNO_2$ (1,52 g, 22,03

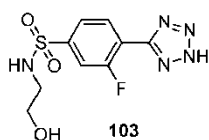
mmol, *fonte commerciale: Finar*) a 0°C e agitata per 30 minuti. Questa miscela di reazione è stata aggiunta ad una soluzione satura preparata di SO₂ in acido acetico (36 mL) e cloruro di rame(II) (0,987 g, 7,34 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a -5°C e agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acqua (100 mL) ed estratta con acetato di etile (3x100 mL). Gli strati organici sono stati anidrificati su Na₂SO₄ anidro, filtrati e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-3-fluorobenzen-1-solfonil cloruro (1,5 g, grezzo) come sostanza solida marrone. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.91 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H)

Intermedio 102: 4-ciano-3-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



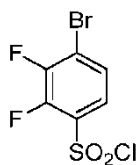
Trietilammina (2,3 mL, 17,07 mmol, *fonte commerciale: Finar*) è stata aggiunta ad una soluzione di 4-ciano-3-fluorobenzen-1-solfonil cloruro (1,5 g, 6,83 mmol, **Intermedio 101**) in tetraidrofurano (30 mL), seguita dall'aggiunta di 2-amminoetanolo (500 mg, 8,14 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C. Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e si è agitato per 3 ore alla stessa temperatura. Al termine, la reazione è stata diluita con acetato di etile (100 mL). Lo strato organico è stato lavato con acqua (3x30 mL), anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna usando silice (100-200 mesh), eluito con il 2,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-3-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (700 mg, 42,8%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21-8.16 (m, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.83-7.73 (m, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 243.12

Intermedio 103: 3-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-ciano-3-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (700 mg, 2,86 mmol, **Intermedio 102**) in tetraidrofurano (7 mL) e acqua (0,7 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (708 mg, 10,89 mmol) e bromuro di zinco (1,22 g, 5,44 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C e agitata per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e acidificata con HCl concentrato (40 mL) fino a pH 2. La sostanza solida precipitata è stata filtrata, lavata con acqua ed essiccata ottenendo 3-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (500 mg, 58,9%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32-8.25 (m, 1H), 7.94-7.90 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.39 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.92-2.87 (m, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 286.15

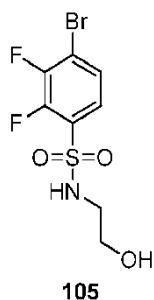
Intermedio 104: 4-bromo-2,3- difluorobenzosolfonil cloruro:



104

Ad una soluzione di 4-bromo-2,3-difluoroanilina (5,0 g, 24,16 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in acido acetico (12,5 mL) e HCl concentrato (25 mL), è stata aggiunta lentamente una soluzione acquosa di NaNO₂ (2,5 g, 36,24 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C e agitata per 30 minuti. Questa miscela di reazione è stata aggiunta ad una soluzione satura preparata di SO₂ in acido acetico (90 mL) e cloruro di rame(II) (1,62 g, 12,08 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a -5°C e agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acqua (200 mL) ed estratta con acetato di etile (3x100 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-2,3- difluorobenzosolfonil cloruro (5 g, grezzo) come sostanza solida gommosa. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H)

Intermedio 105: 4-bromo-2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-bromo-2,3-difluorobenzensolfonil cloruro (5 g, 17,24 mmol, **Intermedio 104**) in tetraidrofurano (100 mL), è stata aggiunta trietilammina (6,0 mL, 43,12 mmol, *fonte commerciale: Finar*), seguita dall'aggiunta di 2-amminoetanolo (1,65 g, 20,69 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C. Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e si è agitato per 3 ore alla stessa temperatura. Al termine, la reazione è stata diluita con acetato di etile (200 mL) e lavata con acqua (50 mL), soluzione salina (2x100 mL), anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con il 50% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (2,8 g, 42%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18-8.14 (m, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 316.14

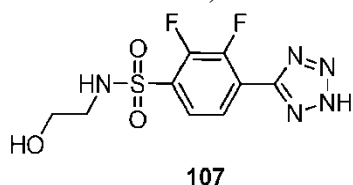
Intermedio 106: 4 ciano-2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-bromo-2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (2,8 g, 8,89 mmol, **Intermedio 105**) in *N,N*-dimetilformammide (28 mL), è stato aggiunto Zn(CN)₂ (3,9 g, 33,78 mmol, *fonte commerciale: Sigma Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata spurgata con azoto 10 minuti, tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (2,0 g, 1,77 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) è stato aggiunto e

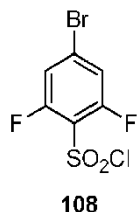
nuovamente spurgato con azoto per 15 minuti a 26°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 150°C per 30 minuti in un reattore a microonde. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acetato di etile (100 mL), filtrata attraverso un tampone di celite e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con il 50% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1,2 g, 41%) come sostanza solida marrone. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42-8.38 (m, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 4.67-4.63 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.02-2.99 (m, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 261.22

Intermedio 107: 2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-ciano-2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1,2 g, 4,57 mmol, **Intermedio 106**) in tetraidrofurano (12 mL) e acqua (1,2 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (1,13 g, 17,40 mmol) e bromuro di zinco (1,95 g, 8,7 mmol) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 90°C e agitata per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e acidificata con HCl concentrato (10 mL) fino a pH 2. La sostanza solida precipitata è stata filtrata, lavata con acqua ed essiccata ottenendo 2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (700 mg, 46,8%) come sostanza solida marrone ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.82-7.77 (m, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 304.19

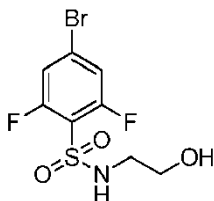
Intermedio 108: 4-bromo-2,6-difluorobenzen-1-solfonil cloruro:



Ad una soluzione di 4-bromo-2,6-difluoroanilina (5,0 g, 24,03 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in

acido acetico (12 mL) e HCl concentrato (25 mL), è stata aggiunta lentamente una soluzione acquosa di NaNO₂ (2,5 g, 36,05 mmol, *fonte commerciale*: Avra) a 0°C e agitata per 45 minuti a -5°C. Questa miscela di reazione è stata aggiunta ad una soluzione satura preparata di SO₂ in acido acetico (50 mL) e cloruro di rame(II) (0,96 g, 7,16 mmol, *fonte commerciale*: Combi-Blocks) e agitata a temperatura ambiente per 2 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata estratta con acetato di etile (1 L). Lo strato organico è stato lavato con acqua (500 mL) e soluzione salina (100 mL), anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-2,6-difluorobenzen-1-solfonil cloruro (5 g, 71%) come sostanza solida marrone ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.30 (m, 2H)

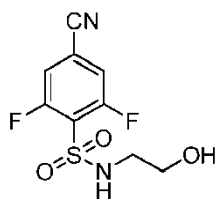
Intermedio 109: 4-bromo-2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



109

Ad una soluzione di 4-bromo-2,6-difluorobenzen-1-solfonil cloruro (5 g, 17,24 mmol, **Intermedio 108**) in tetraidrofurano (50 mL), è stata aggiunta trietilammina (4,8 mL, 34,38 mmol, *fonte commerciale*: RCP) seguita dall'aggiunta di 2-amminoetano (1,05 g, 17,24 mmol, *fonte commerciale*: RCP) a 0°C. Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 28°C e si è agitato per 5 ore alla stessa temperatura. Al termine, la reazione è stata diluita con acetato di etile (700 mL). Lo strato organico è stato lavato con acqua (500 mL) e soluzione salina (100 mL), anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante il sistema di cromatografia flash Reveleris®, eluito con il 10-20% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (3 g, 55%) come sostanza solida marrone ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31-8.27 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.03-2.97 (m, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 314.13

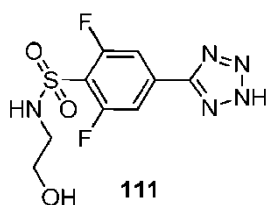
Intermedio 110: 4 ciano-2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



110

Ad una soluzione di 4-bromo-2,6-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (3 g, 9,55 mmol, **Intermedio 109**) in *N,N*-dimetilformammide (30 mL), è stato aggiunto $Zn(CN)_2$ (5,0 g, 28,66 mmol, *fonte commerciale: Sigma Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata spurgata con azoto per 10 minuti, tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (1,1 g, 0,95 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) è stato aggiunto e spurgato ulteriormente con azoto per 15 minuti a 26°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 80°C per 18 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata versata in acqua (500 mL) ed estratta con acetato di etile (500 mL). Lo strato organico è stato lavato con acqua (3x100 mL) e soluzione salina (50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante il sistema di cromatografia flash Reveleris®, eluito con il 20% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1,5 g, 60%) come sostanza solida marrone 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.00-7.93 (m, 2H), 7.59-7.52 (m, 1H), 4.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.39 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.04 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H). MS m/z $[M-H]^- = 261.26$

Intermedio 111: 2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:

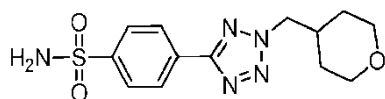


111

Ad una soluzione di 4-ciano-2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1,5 g, 5,72 mmol, **Intermedio 110**) in tetraidrofurano (15 mL) e acqua (1,5 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (1,4 g, 21,73 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e bromuro di zinco (2,4 g, 10,86 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 26°C. La

miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C e agitata per 12 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e acidificata con HCl concentrato (30 mL) fino a pH 2. La sostanza solida precipitata è stata filtrata, lavata con acqua ed essiccata ottenendo 2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 g, grezza) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.75-7.67 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 4.75-4.68 (m, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.06-2.98 (m, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 304.22

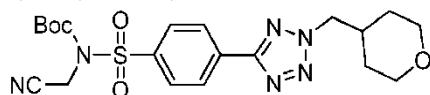
Intermedio 112: 4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



113

Ad una soluzione di 4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 g, 4,439 mmol, **Intermedio 43**) in *N,N*-dimetilformammide (20 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (1,2 g, 8,69 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguito dall'aggiunta di 4-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (874 mg, 4,88 mmol, *fonte commerciale: Sigma-Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluito con il 3% di metanolo in DCM. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (500 mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30-8.19 (m, 2 H), 8.04-7.93 (m, 2 H), 7.48 (br s, 2 H), 4.76-4.66 (m, 2 H), 3.90-3.74 (m, 2 H), 3.26-3.16 (m, 1 H), 2.71-2.62 (m, 1 H), 2.34-2.25 (m, 1 H), 1.58-1.46 (m, 2 H), 1.41-1.30 (m, 2 H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 324.18. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

Intermedio 113: terz-butil (cianometil)((4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato:

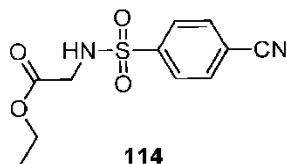


113

Ad una soluzione di 4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (500 mg, 1,548

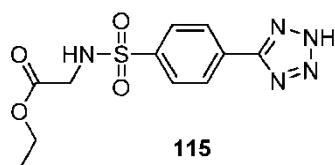
mmol, **Intermedio 112**) in tetraidrofurano (20 mL), sono stati aggiunti DMAP (94,4 mg, 0,773 mmol, *fonte commerciale: Avra*) trietilammina (0,3 mL, 2,15 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguiti dall'aggiunta di anidride Boc (0,71 mL, 3,90 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e agitati a 26°C per 5 ore. Successivamente carbonato di potassio (426,9 mg, 3,08 mmol, *fonte commerciale: RCP*) è stato aggiunto seguito dall'aggiunta di bromoacetonitrile (0,16 mL, 2,297 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e agitato a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluito con il 40% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo *terz-butil(cianometil)((4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato* (400 mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38-8.32 (m, 2 H), 8.19-8.13 (m, 2 H), 4.94 (s, 2 H), 4.74-4.67 (m, 2 H), 3.91-3.79 (m, 2 H), 3.76-3.70 (m, 1 H), 3.34-3.29 (m, 2 H), 2.34-2.22 (m, 2 H), 2.04-1.94 (m, 1 H), 1.55-1.45 (m, 1 H), 1.29-1.18 (m, 9 H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 463.30. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

Intermedio 114: etil 2-(4-cianofenilsolfonammido)acetato:



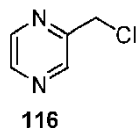
Ad una soluzione etil 2-amminoacetato cloridrato (8,27 g, 59,496 mmol, *fonte commerciale: Avra*) in *N,N*-dimetilformammide (100 mL), è stata aggiunta trietilammina (13,8 mL, 99,208 mmol, *fonte commerciale: RCP*) a 27°C, seguita dall'aggiunta di 4-cianobenzen-1-solfonil cloruro (10 g, 49,6 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 0°C. Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse lentamente 27°C e si è agitato per 5 ore alla stessa temperatura. Al termine, la reazione è stata versata in acqua ghiacciata (2 L). La sostanza solida precipitata è stata filtrata ed essiccata sottovuoto ottenendo etil 2-(4-cianofenilsolfonammido)acetato (8 g, grezzo) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.51 (br s, 1H), 8.07 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.96 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 3.97 (q, *J*=7.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 1.09 (t, *J*=7.1 Hz, 3H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 267.07

Intermedio 115: etil 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato:



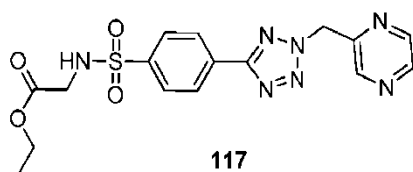
Ad una soluzione di etil 2-(4-cianofenilsulfonammido)acetato (20 g, 74,546 mmol, **Intermedio 114**) in *N,N*-dimetilformammide (250 mL), sono stati aggiunti azoturo di sodio (48,5 g, 746,04 mmol, *fonte commerciale: Spectrochem*) e cloruro di ammonio (39,9 g, 745,79 mmol, *fonte commerciale: Chemlabs*) a 27°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e spenta con HCl 1N (800 mL) La sostanza solida precipitata è stata filtrata ed essiccata sottovuoto ottenendo etil 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonammido)acetato (15 g, grezzo) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.40 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.98 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.09 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 312.04

Intermedio 116: 2-(clorometil)pirazina:



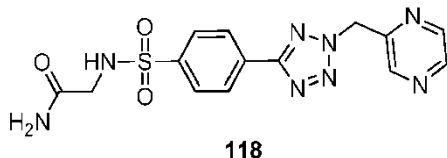
Ad una soluzione di piridin-2-ilmetanolo (500 mg, 4,545 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (20 mL), è stato aggiunto cloruro di tionile (0,4 mL, 5,514 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C. Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e si è agitato per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato neutralizzato con una soluzione satura di bicarbonato di sodio (20 mL) ed estratto con acetato di etile (3x20 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 2-(clorometil)pirazina (400 mg,) come liquido marrone. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.59-8.54 (m, 2H), 4.70 (s, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 129.02. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

Intermedio 117: etil 2-(4-(2-piridin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsulfonammido)acetato:



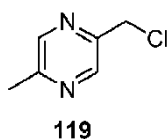
Ad una soluzione di etil 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (500 mg, 0,0016 mol, **Intermedio 115**), 2-(clorometil)pirazina (204 mg, 0,00016 mol, **Intermedio 116**) in acetonitrile (5 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,55 mL, 0,0032 mol, *fonte commerciale: Finar*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 90°C e agitata per 8 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C, disciolta in acetato di etile (100 mL) e lavata con acqua (2x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo etil 2-(4-2(pirazin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (400 mg, grezzo) come sostanza solida gommosa biancastra. MS *m/z* [M+H]⁺= 403.21. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

Intermedio 118: 2-(4-(2-(pirazin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetamide:



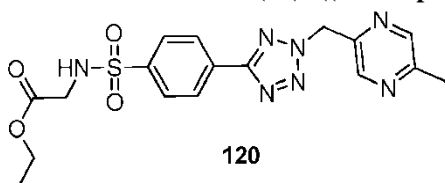
Ad una soluzione di etil 2-(4-2(pirazin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (400 mg, 0,0009 mol, **Intermedio 117**) in metanolo (8 mL), è stata aggiunta soluzione metanolica di ammoniaca (4M in MeOH) (4 mL, *fonte commerciale: HYCHEM*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 60°C e agitata per 48 ore alla stessa temperatura in una provetta sigillata. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato disciolto in acetato di etile (100 mL) e lavato con acqua (2x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo 2-(4-2(pirazin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (200 mg, 41%) come sostanza solida biancastra. MS *m/z* [M+H]⁺= 375.05. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

Intermedio 119: 2-(clorometil)-5-metilpirazina:



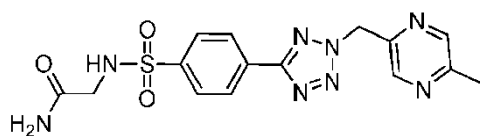
Ad una soluzione di (5-metilpirazin-2-il)metanolo (500 mg, 4,028 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (20 mL), è stato aggiunto lentamente cloruro di tionile (0,35 mL, 4,825 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C. Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e si è agitato per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato neutralizzato con una soluzione satura di bicarbonato di sodio (20 mL) ed estratto con acetato di etile (3x20 mL). La soluzione organica combinata è stata anidrificata su Na₂SO₄, filtrata e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 2-(clorometil)-5-metilpirazina (500 mg, grezza) come liquido marrone. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 2.59 (s, 3H). MS *m/z*[M+H]⁺= 143.04

Intermedio 120: etil 2-(4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato:



Ad una soluzione di etil-2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (500 mg, 0,0016 mol, **Intermedio 115**), 2-(clorometil)-5-metilpirazina (228 mg, 0,00016 mol, **Intermedio 119**) in acetonitrile (5 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,55 mL, 0,0032 mol, *fonte commerciale: Finar*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e agitata per 8 ore alla stessa temperatura. Al termine, la reazione è stata raffreddata a 26°C, disciolta in acetato di etile (100 mL) e lavata con acqua (2x30 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo etil 2-(4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (400 mg, grezzo) come sostanza solida gommosa biancastra. MS *m/z* [M+H]⁺= 418.23. Il materiale è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

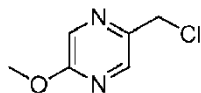
Intermedio 121: 2-(4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide:



121

Ad una soluzione di etil 2-(4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (400 mg, 0,0009 mol, **Intermedio 120**) in metanolo (8 mL), è stata aggiunta soluzione metanolica di ammoniaca (4M in MeOH) (4 mL, *fonte commerciale: HYCHEM*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 60°C e agitata per 48 ore alla stessa temperatura in una provetta sigillata. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e concentrata sotto pressione ridotta. Il residuo è stato disciolto in acetato di etile (100 mL) e lavato con acqua (3x40 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo 2-(4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (220 mg, grezza) come sostanza solida biancastra. MS m/z [M+H]⁺ = 389.17. Il materiale è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

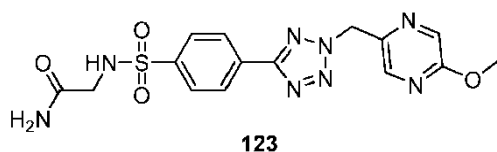
Intermedio 122: 2-(clorometil)-5-metossipirazina:



122

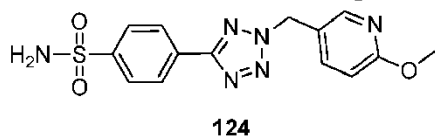
Ad una soluzione di (5-metossipirazin-2-il) metanolo (200 mg, 0,0014 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (2 mL), è stato aggiunto lentamente cloruro di tionile (509 mg, 0,0042 mol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C. Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e si è agitato per 1 ora alla stessa temperatura. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata versata in soluzione satura di bicarbonato di sodio (50 mL) a 0°C lentamente ed estratta con acetato di etile (3x30 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 2-(clorometil)-5-metossipirazina (250 mg, grezza) come liquido giallo chiaro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22-8.18 (2H), 4.65 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). MS m/z [M+H]⁺ = 159.01

Intermedio 123: 2-(4-(2-((5-metossipirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammido:



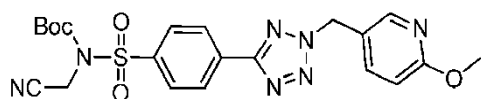
Ad una soluzione di 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (400 mg, 0,0014 mol, **Intermedio 25**), 2-(clorometil)-5-metossipirazina (246 mg, 0,00015 mol, **Intermedio 122**) in acetonitrile (4 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,48 mL, 0,0028 mol, *fonte commerciale: Finar*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e agitata per 8 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C, disciolta in acetato di etile (100 mL) e lavata con acqua (2x50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo 2-((4-(2-((5-metossipirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonammido)acetammide (250 mg, grezza) come sostanza solida biancastra. MS *m/z* [M+H]⁺ = 405.12. Il materiale è stato usato per il passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

Intermedio 124: 4-2((6-metossipiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (500 mg, 2,22 mmol, **Intermedio 43**) in DMF (20 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (613 mg, 4,44 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguito dall'aggiunta di 5-(clorometil)-2-metossipiridina (420 mg, 2,66 mmol, *fonte commerciale: Enamine*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per 5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluendo con il 3% di metanolo in DCM. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-((6-metossipiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (2) (500 mg, grezza). MS *m/z* [M+H]⁺ = 347.19. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

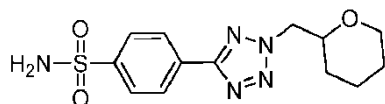
Intermedio 125: terz-butil (cianometil)((4-(2-((6-metossipiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato:



125

Ad una soluzione di 4-(2-((6-metossipiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (500 mg, 1,445 mmol, **Intermedio 124**) in THF (10 mL), sono stati aggiunti DMAP (88 mL, 0,72 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e trietilammina (0,3 mL, 2,158 mmol, *fonte commerciale: RCP*) seguiti dall'aggiunta di anidride Boc (0,7 mL, 3,047 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e agitati a 26°C per 5 ore. Successivamente, il carbonato di potassio (400 mg, 2,89 mmol, *fonte commerciale: RCP*) è stato aggiunto seguito dall'aggiunta di bromoacetonitrile (0,15 mL, 2,15 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e agitato a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con il 30% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo *terz-butil (cianometil)((4-(2-((6-metossipiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato* (100 mg, grezzo) come gomma. MS m/z $[M+H]^+$ = 486.35. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

Intermedio 126: 4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:

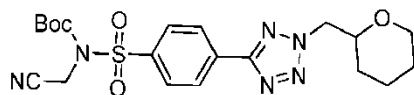


126

Ad una soluzione di 4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (2,0 g, 8,879 mmol, **Intermedio 43**) in DMF (50,0 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (2,45 g, 17,754 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguito dall'aggiunta di 2-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (1,91 g, 10,667 mmol, *fonte commerciale: Sigma-Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 4% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1,0 g, 34,8%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.26-8.22 (m, 2H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.50 (br s, 2H) 4.80-4.76 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.75-

1.68 (m, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H) 1.48-1.43 (m, 2H) 1.39-1.24 (m, 2H). MS m/z $[M+H]^+ = 324.28$.

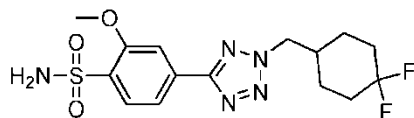
Intermedio 127: **terz-butil (cianometil)((4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato:**



127

Ad una soluzione di 4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1,0 g, 3,096 mmol, **Intermedio 126**) in THF (20 mL), sono stati aggiunti DMAP (189 mL, 1,547 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e trietilammina (0,65 mL, 4,673 mmol, *fonte commerciale: RCP*) seguiti dall'aggiunta di anidride Boc (1,42 mL, *fonte commerciale: Avra*) e agitati a 26°C per 6 ore. Successivamente, il carbonato di potassio (854 mg, 6,188 mmol, *fonte commerciale: RCP*) è stato aggiunto seguito dall'aggiunta di bromoacetonitrile (0,43 mL, 6,173 mmol, *fonte commerciale: Avra*) e agitato a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna eluendo con il 30% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo **terz-butil (cianometil)((4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato** (1,0 g, grezza) come gomma. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

Intermedio 128: **4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossibenzensolfonammide:**

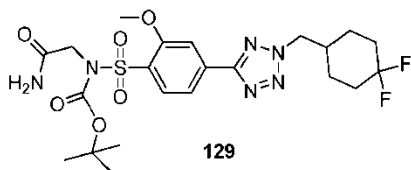


128

N,N-diisopropiletilammina (164 μ L, 0,940 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) è stata aggiunta ad una soluzione agitata di 2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (120 mg, 0,470 mmol, **Intermedio 51'**) e 4-(bromometil)-1,1-difluorocicloesano (70,8 μ L, 0,470 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in *N,N*-dimetilformammide (DMF) (1,57 mL) sotto atmosfera di azoto. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per una notte e successivamente a 70°C per 24 ore. 4-(bromometil)-1,1-difluorocicloesano (14,17 μ L, 0,094 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) e *N,N*-diisopropiletilammina (82 μ L, 0,470 mmol) sono stati

aggiunti e la miscela è stata agitata a 70°C per 6 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con diclorometano (due volte). La soluzione organica combinata è stata anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossibenzensolfonammide (177 mg, grezza) che è stata utilizzata nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

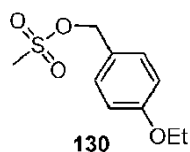
Intermedio 129: terz-butil (2-ammino-2-ossoetil)((4-(2-(4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato:



Ad una soluzione di 4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-Metossibenzensolfonammide (174 mg, 0,305 mmol, **Intermedio 128**) in tetraidrofurano anidro (7 mL), sono stati aggiunti di-terz-butil dicarbonato (0,21 mL, 0,916 mmol), Et₃N (0,051 mL, 0,366 mmol) e DMAP (18,66 mg, 0,153 mmol). La soluzione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Carbonato di potassio (84 mg, 0,611 mmol) e 2-bromoacetammide (89 mg, 0,647 mmol) sono stati aggiunti. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente. Dopo 6 ore, carbonato di potassio aggiuntivo (42,2 mg, 0,305 mmol) e 2-bromoacetammide (42,1 ml, 0,305 mmol) sono stati aggiunti e la miscela è stata agitata per una notte. Successivamente, la miscela di reazione è stata riscaldata a 50°C e agitata a tale temperatura per il weekend. Al termine, la miscela di reazione è stata spenta con NaHCO₃ saturo ed è stata estratta con acetato di etile (due volte).

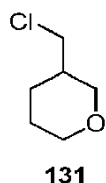
Lo strato organico è stato lavato con NaCl saturo, anidrificato su Na₂SO₄ e filtrato. Il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo terz-butil (2-ammino-2-ossoetil)((4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato (210 mg, grezzo) che è stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

Intermedio 130: 4-etossibenzil metansolfonato:



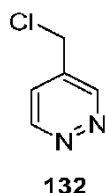
Ad una soluzione di (4-etossifenil)metanolo (300 mg, 1,971 mmol, *fonte commerciale: Apollo-SCI*) e trietilammina (328 μ L, 2,365 mmol) in diclorometano (15 mL) a 0°C, è stato aggiunto a gocce cloruro di metansolfonile (168 μ L, 2,168 mmol). La miscela è stata agitata a 0°C per 3 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acqua e DCM ed estratta con DCM (2x20ml). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati su anidro MgSO₄ e filtrati. Il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-etossibenil metansolfonato (454 mg, 100%). Questo prodotto è stato usato senza alcuna purificazione nella reazione successiva.

Intermedio 131: 3-(clorometil)tetraidro-2H-pirano:



Ad una soluzione di (tetraidro-2H-piran-3-il)metanolo (1 g, 8,621 mmol, *fonte commerciale: Frapps*) in diclorometano (20 mL), è stato aggiunto cloruro di tionile (1 mL, 13,785 mmol, *fonte commerciale: Avra*) lentamente a 0°C e successivamente agitato a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata fatta evaporare sotto pressione ridotta, diluita con soluzione di NaHCO₃ saturo (50 mL) ed estratta con diclorometano (3x50 mL). La soluzione organica combinata è stata anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 3-(clorometil)tetraidro-2H-pirano (300 mg). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90-3.73 (m, 4H), 3.35-3.20 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.77-1.50 (m, 2H), 1.35-1.17 (m, 2H).

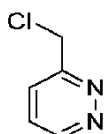
Intermedio 132: 4-(clorometil)piridazina:



Ad una soluzione di 4-metilpiridazina(1 g, 10,625 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in acetonitrile (10,0

mL), è stato aggiunto acido tricloroisocianurico (1,2 g, 5,163 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 3 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'80% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(clorometil)piridazina (400 mg, grezza). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26-9.20 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 1H), 4.58 (s, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 129.1

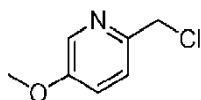
Intermedio 133: 3-(clorometil)piridazina:



133

Ad una soluzione di 3-metilpiridazina (300 mg, 3,18 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) in cloroformio (10,0 mL), è stato aggiunto acido tricloroisocianurico (360 mg, 1,549 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 3 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 70% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 3-(clorometil)piridazina (200 mg, grezza). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18-9.14 (m, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 4.91 (s, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 129.20

Intermedio 134: 2-(clorometil)-5-metossipiridina:

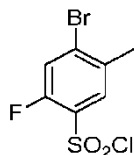


134

Ad una soluzione di (5-metossipiridin-2-il)metanolo (300 mg, 0,0021 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in diclorometano (3 mL), è stato lentamente aggiunto cloruro di tionile (0,509 mL, 0,0064 mol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C. Si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e si è agitato per 1 ora alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata versata lentamente in soluzione satura di bicarbonato di sodio (100 mL) a 0°C ed estratta con acetato di etile (3x30 mL). La soluzione organica combinata è stata

anidrificata su Na_2SO_4 anidro, filtrata e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 2-(clorometil)-5-metossipirazina (280 mg, 82%) come sostanza solida marrone. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29-8.26 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 2H), 3.87 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+=$ 158.06

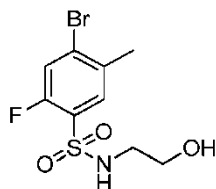
Intermedio 135: 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzen-1-solfonil cloruro:



135

A 2-bromo-4 fluoro-1-metilbenzene (6,0 g, 31,9 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*), è stato aggiunto a gocce acido clorosolfonico (6,5 g, 55 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C . Questa miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata spenta con acqua ghiacciata (60 mL) ed estratta con acetato di etile (3x50 mL). La soluzione organica combinata è stata lavata con NaHCO_3 saturo (20 mL). La fase organica è stata anidrificata su Na_2SO_4 anidro, filtrata e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzen-1-solfonil cloruro (7 g, grezzo). Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

Intermedio 136: 4-bromo-2-fluoro-N-(2-idrossietil)-5-metilbenzensolfonammide:

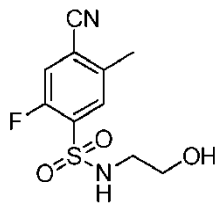


136

Ad una soluzione di 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzen-1-solfonil cloruro (7 g, 24,34 mmol, **Intermedio 135**) in tetraidrofurano (80 mL), è stato aggiunto 2-amminoetanolo (1,487 g, 24,34 mmol, *fonte commerciale: Avra*) seguito da trietilammina (6,7 mL, 48,69 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata versata in acqua ghiacciata (250 mL) e successivamente estratta con acetato di etile (2x500 mL) e lavata con soluzione di bicarbonato di sodio (200 mL). Gli strati organici sono stati anidrificati su Na_2SO_4 anidro, filtrati e il filtrato è

stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con il 50% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-bromo-2-fluoro-N-(2-idrossietil)-5-metilbenzensolfonammide (5 g, 66,6%) come liquido dal colore marrone.

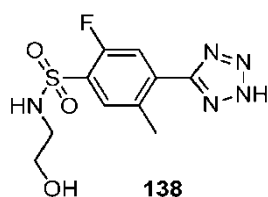
Intermedio 137: 4-ciano-2-fluoro-N-(2-idrossietil)-5-metilbenzensolfonammide:



137

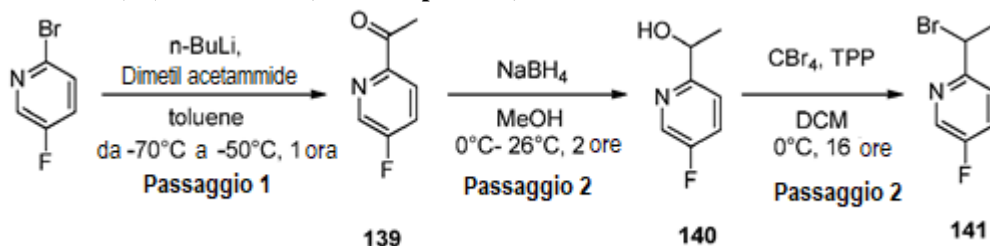
Ad una soluzione di 4-bromo-2-fluoro-N-(2-idrossietil)metilbenzensolfonammide (4,5 g, 14,46 mmol, **Intermedio 136**) in *N,N*-dimetilformammide (45 mL), è stato aggiunto $Zn(CN)_2$ (7,68 g, 43,4 mmol, *fonte commerciale: Avra*) in una provetta sigillata a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata spurgata con azoto per 10 minuti, tetrakis(trifenilfosfina)palladio(0) (1,67 g, 1,44 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) è stato aggiunto e nuovamente spurgato con azoto a 26°C per 15 minuti. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 100°C per una notte. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acetato di etile (200 mL) e lavata con acqua ghiacciata (2x500 mL). La soluzione organica è stata anidrificata su Na_2SO_4 anidro, filtrata e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con il 35% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-ciano-2-fluoro-N-(2-idrossietil)-5-metilbenzensolfonammide (1,2 g, 32%, purezza= 78%) come liquido dal colore bianco. MS m/z $[M-H]^- = 257.1$. Il composto è stato usato senza ulteriore purificazione.

Intermedio 138: 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-5-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:

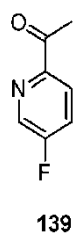


Ad una soluzione di 4-ciano-2-fluoro-N-(2-idrossietil)-5-metilbenzensolfonammide (1,5 g, 5,807 mmol, **Intermedio 137**) in tetraidrofurano (10 mL) e acqua (1 mL), è stato aggiunto bromuro di zinco (2,48 g, 11,034 mmol, *fonte commerciale: Spectrochem*) a temperatura ambiente, seguito dall'aggiunta di azoturo di sodio (1,623 g, 24,973 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C e agitata per una notte. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C ed è stata aggiunta acqua ghiacciata (100 mL), seguito dall'aggiunta di HCl concentrato (10 mL) fino a pH 2. Successivamente, il THF è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta e la sostanza solida ottenuta è stata filtrata ottenendo 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-5-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 g, grezza) come liquido dal colore marrone. MS m/z $[M+H]^+ = 302.1$

Sintesi di (2-(1-bromometil)-5-fluoropiridina) intermedio



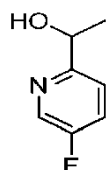
Intermedio 139: 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanone:



Ad una soluzione di 2-bromo-5-fluoropiridina (2 g, 0,0113 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in toluene anidro (20 mL), è stato aggiunto a gocce n-butil litio (2,5 M in *n*-esano) (4,5 mL, 0,0113 mmol, *fonte commerciale: Hychem*) a -70°C e seguito dall'aggiunta di *N,N*-dimetilacetammide (1,18 g, 0,0136 mmol, *fonte*

commerciale: Alfa) a -70°C . La miscela di reazione è stata agitata a -50°C per 1 ora. Al termine, la miscela di reazione è stata spenta con metanolo (20 mL) e agitata per 30 minuti a $5-10^{\circ}\text{C}$, seguita dall'aggiunta di soluzione satura di cloruro di ammonio (50 mL), agitata per 40 minuti a 26°C e estratta con acetato di etile (3 X 70 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanone (1,8 g, 85%) come liquido giallo chiaro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 2.70 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 140.16$

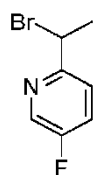
Intermedio 140: 1-(5-fluoropiridin-2-il) etanolo:



140

Ad una soluzione di 1-(5-fluoropiridin-2-il)etanone (1,8 g, 0,0129 mol, **Intermedio 139**) in metanolo (18 mL) è stato aggiunto a lotti boroidruo di sodio (0,95 g, 0,0258 mol, *fonte commerciale: Aldrich*) a 0°C . La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 2 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata spenta con acqua (30 mL) a 0°C ed estratta con acetato di etile (3x30 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 1-(5-fluoropiridin-2-il) etanolo (800 mg, 37%) come liquido marrone chiaro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.40 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.45-7.38 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 4.94-4.86 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 1.54 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 142.01$

Intermedio 141: 2-1(bromoetil)-5-fluoropiridina:

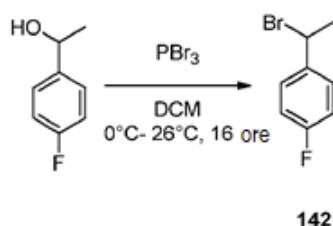


141

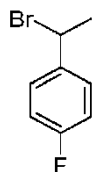
Ad una soluzione di 1-(5-fluoropiridin-2-il) etanolo (700 mg, 0,0049 mol, **Intermedio 140**) in diclorometano (3,5 mL) è stata aggiunta trifenilfosfina (2,5 g, 0,0098 mol, *fonte commerciale: Aldrich*) a 26°C . La miscela di reazione è stata agitata per 15 min alla stessa temperatura. Seguito dall'aggiunta di una soluzione di tetrabromuro

di carbonio (1,6 g, 0,0049 mol, *fonte commerciale: Avra*) in diclorometano (3,5 mL) a gocce a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 10% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-(1-bromoetil)-5-fluoropiridina (350 mg, 30%) come liquido giallo chiaro. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 1H), 5.24 (q, *J*=7.0 Hz, 1H), 2.07 (d, *J*=7.0 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ & [M+2H]⁺ = 204.10 & 206.11

Sintesi di 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenzene intermedio



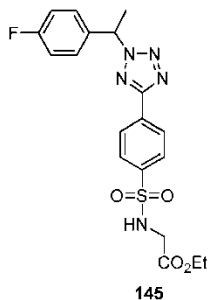
Intermedio 142: 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenzene:



Ad una soluzione di 1-(4-fluorofenil)etanolo (500 mg, 0,0036 mol, *fonte commerciale: Aldrich*) in diclorometano (5 mL) a 0°C, PBr₃ (0,5 mL, *fonte commerciale: TCI*) è stato aggiunto lentamente e la miscela è stata agitata a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. La soluzione di NaHCO₃ (70 mL) è stata aggiunta ed estratta con acetato di etile (3x30 mL). Gli strati organici sono stati combinati e lavati con soluzione salina (50 mL), anidrificati su Na₂SO₄, filtrati e concentrati ottenendo il prodotto grezzo 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenzene (310 mg) come liquido marrone. È stato usato nel passaggio successivo senza ulteriore purificazione.

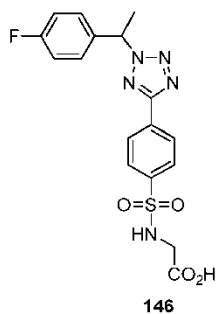
Sintesi di 1-(1-azidoetil)-4-fluorobenzene intermedio

Intermedio 145: etil 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato:



Ad una soluzione di etil 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (500 mg, 0,0016 mol, **Intermedio 115**) in acetonitrile (10 mL), sono stati aggiunti *N,N*-diisopropiletilammina (0,7 mL, 0,00040 mol, *fonte commerciale: Finar*) e 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenzene (389 mg, 0,0019 mol, **Intermedio 142**) a 26°C e la miscela è stata agitata a 85°C per 16 ore. Al termine, è stata raffreddata a 26°C e disciolta in acetato di etile (100 mL) e acqua (20 mL). Lo strato organico è stato separato, anidrificato su Na₂SO₄, filtrato e concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo etil 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (300 mg, 41%) come sostanza solida biancastra. MS *m/z* [M+H]⁺ = 434.26.

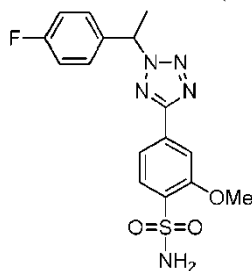
Intermedio 146: acido 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido) acetico:



Ad una soluzione di etil 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (300 mg, 0,00069 mol, **Intermedio 145**) in THF (3 mL) e metanolo (3 mL), è stato aggiunto LiOH·H₂O (58 mg, 0,0014 mol, *fonte commerciale: Fimar*) a 26°C e agitato per 2 ore. Al termine, è stato concentrato sotto pressione ridotta, disciolto in acqua e lavato con acetato di etile (2x20 mL). Il pH dello strato acquoso è stato acidificato

con HCl 2N (20 mL) a 0°C. Si è formato un precipitato ed è stato filtrato e essiccato sottovuoto ottenendo acido 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido) acetico (140 mg, 50%) come sostanza solida bianca. MS m/z $[M+H]^+ = 405.05$

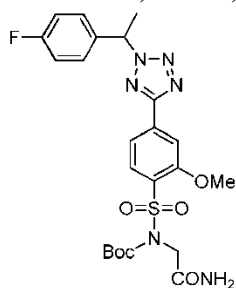
Intermedio 147: 4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossibenzensolfonammido:



147

Ad una soluzione di etil 2-(4-(2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (1,2 g, 0,0047 mol, **Intermedio 51**) e 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenzene (1,14 g, 0,0056 mol, **Intermedio 142**) in acetonitrile (24 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (2,0 mL, 0,0118 mol, *fonte commerciale: Finar*) a 26°C e la miscela è stata agitata a 85°C per 16 ore. Al termine, è stata raffreddata a 26°C e disciolta in acetato di etile (100 mL) e acqua (20 mL). Lo strato organico è stato separato, anidrificato su Na₂SO₄, filtrato e concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)metossibenzensolfonammide (500 mg, 27%) come sostanza solida biancastra. MS m/z $[M+H]^+ = 378.52$

Intermedio 148: terz-butil (2-ammino-2-ossoetil)((4-(2-1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato:

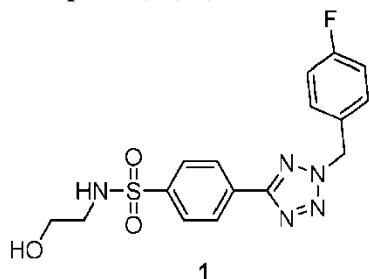


148

Ad una soluzione di 4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossibenzensolfonammido (500 mg, 0,0013 mol, **Intermedio 147**) in THF (5 mL), sono state aggiunte *N,N*-dimetilamminopiridina (80 mg, 0,00066 mol, *fonte commerciale: Avra*) e trietilammina (0,27 mL, 0,0020 mol, *fonte commerciale: Finar*) seguite da (Boc)₂O (868 mg 0,0040 mol, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C e la miscela è stata agitata a 26°C per 6 ore. Successivamente, K₂CO₃ (366 mg, 0,0027 mol, *fonte commerciale: Finar*) e 2-bromoacetammide (270 mg, 0,0020 mol, *fonte commerciale: Avra*) sono stati aggiunti e la miscela di è stata agitata a 26°C per 16 ore. Al termine, sono stati aggiunti acetato di etile (100 mL) e acqua (40 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con etilacetato (2x30). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati su Na₂SO₄, filtrati e concentrati sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con lo 0,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo *terz*-butil (2-ammino-2-ossoetil) ((4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato (300 mg, 41%) come sostanza solida biancastra. MS *m/z* [M-Boc+H]⁺= 435.18

Esempi

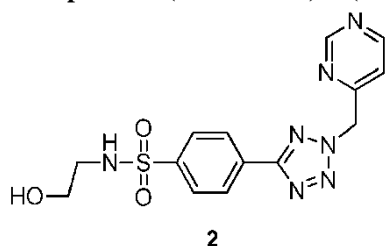
Esempio 1: (4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di *N*-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1,3 g, 4,832 mmol, **Intermedio 17**), è stato aggiunto carbonato di potassio (1,333 g, 9,665 mmol) in *N,N*-dimetilformammide (15 mL), 1-(bromometil)-4-fluorobenzene (1,826 g, 9,665 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata alla stessa temperatura per 5 ore. La reazione è stata monitorata mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata versata in acqua ghiacciata (200 mL) e il composto solido precipitato è stato filtrato. La sostanza solida gommosa è stata disciolta in 10% di metanolo in diclorometano (50

mL) e concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 2% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo (370 mg, 20%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 378.26$

Esempio 2: N-(2-idrossietil)-4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (100 mg, 0,371 mmol, **Intermedio 17**), sono stati aggiunti carbonato di potassio (103 mg, 0,746 mmol) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), 4-(bromometil)pirimidina (64 mg, 0,37 mmol, **Intermedio 1**) è stata aggiunta a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 16 ore. La reazione è stata monitorata mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta. Il composto ottenuto è stato ulteriormente purificato mediante HPLC prep ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(2 pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (22 mg, 16%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.87 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.56-7.62 (m, 1H), 6.27 (s, 2H), 4.67 (br s, 1H), 3.37 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.84 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 362.12$.

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: kromasil PHENYL (250x25) mm, 10 μ

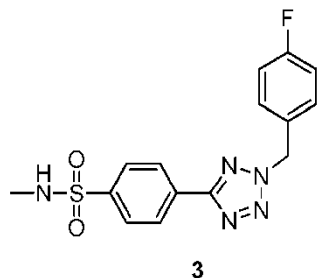
Fase mobile: A-bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, B-acetonitrile

Metodo (tempo in min/% di B): A: B=68:32, ISOCRATICO.

Portata: 25 mL/min

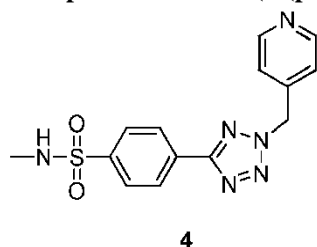
Temperatura: ambiente

Esempio 3: 4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-metilbenzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (296 mg, 1,238 mmol, **Intermedio 21**), sono stati aggiunti carbonato di potassio (342 mg, 2,477 mmol) in *N,N*-dimetilformammide (8 mL), 1-(bromometil)-4-fluorobenzene (233 mg, 1,2385 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 27°C. La miscela di reazione è stata agitata a 27°C per 2 ore. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata versata in acqua (60 mL). Il composto solido precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 3% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-metilbenzensolfonammide (104 mg, 24%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.22 (m, 2H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 2.44 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 348.14

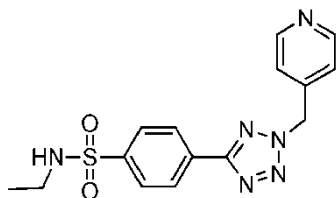
Esempio 4: N-metil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (296 mg, 1,238 mmol, **Intermedio 21**), sono stati aggiunti carbonato di potassio (513 mg, 3,715 mmol) in *N,N*-dimetilformammide (8 mL), 4-

(clorometil)piridina cloridrato (203 mg, 1,238 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a 27°C e la miscela di reazione è stata agitata per 2 ore. La miscela di reazione risultante è stata riscaldata a 80°C e agitata per 2 ore alla stessa temperatura. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 3% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-metil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (40 mg, 9%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 2.44 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 331.12

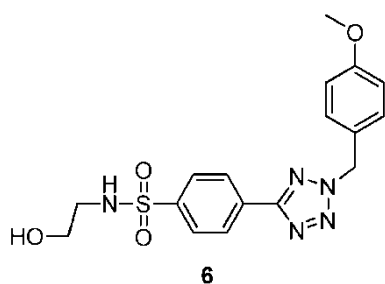
Esempio 5: N-etil-4-(2-piridin-4-ilmetil-4 2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



5

Ad una soluzione di N-etil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (350 mg, 1,383 mmol, **Intermedio 23**), sono stati aggiunti carbonato di potassio (573 mg, 4,150 mmol) in *N,N*-dimetilformammide (7 mL), 4-(clorometil)piridina cloridrato (227 mg, 1,383 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a 27°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 27°C per 24 ore. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 3% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-etil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (60 mg, 12%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63-8.57 (m, 2H), 8.29-8.23 (m, 2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 6.13 (s, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H), 0.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 345.06

Esempio 6: N-(2-idrossietil)-4-(2-(4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:

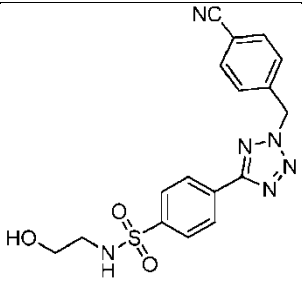
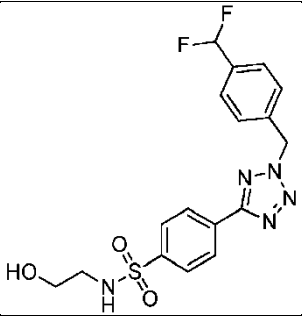


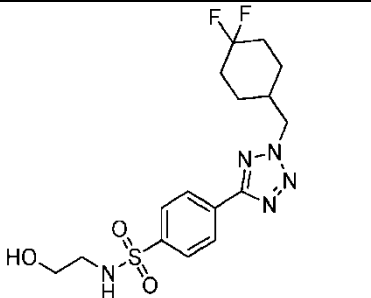
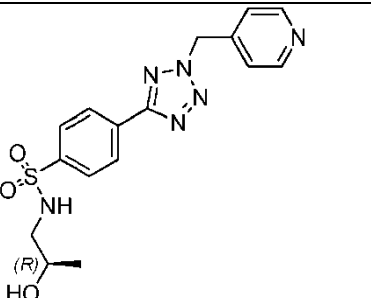
Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (100 mg, 0,0003 mol, **Intermedio 17**) in acetonitrile (1 mL), è stato aggiunto *N,N*-diisopropiletilammina (70 mg, 0,0006 mol) a 0°C e agitato per 10 minuti a 0°C. Seguito dall'aggiunta di 1-(bromometil)-4-metossibenzene (89 mg, 0,0004 mol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a 0°C. Successivamente la miscela di reazione è stata agitata a 28°C per 16 ore. La reazione è stata monitorata mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(2-(4-metossibenil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (64 mg, 54%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26-8.19 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.73 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.65 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 390.13

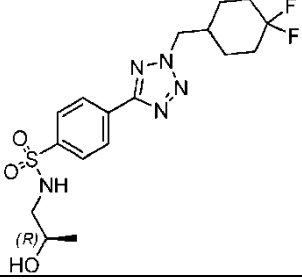
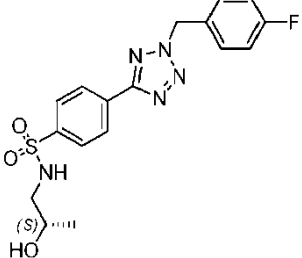
Procedura generale per l'alchilazione dei tetrazoli

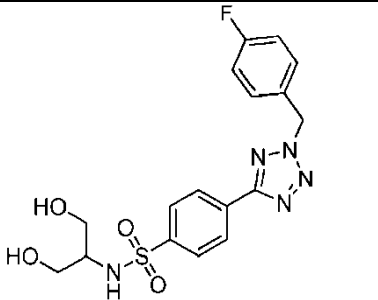
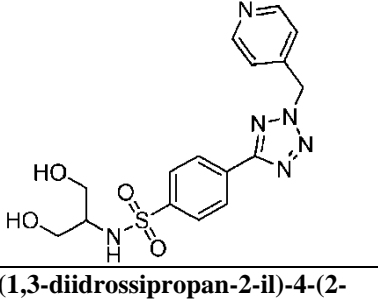
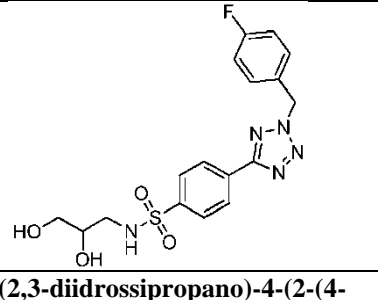
N,N-diisopropiletilammina (1-4 eq) è stata aggiunta a gocce ad una soluzione agitata di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 eq) e l'agente alchilante (1 o 2 eq) in *N,N*-dimetilformammide (0,3 M) sotto azoto a temperatura ambiente. La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 1-16 ore. Alcune reazioni necessitavano di essere riscaldate a 50°C ed essere agitate per 16 ore, inoltre ulteriormente riscaldate a 70°C-80°C e agitate per altre 2 ore o per una notte. La miscela è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato. Le frazioni desiderate sono state raccolte e concentrate sottovuoto ottenendo i prodotti.

Esempio 7: N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:

	<p>il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (Si veda la nota a)</p>			<p>8.25-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.50-7.43 (m, 4H), 6.04 (s, 2H), 4.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H). MS m/z $[M-H]^- = 392.1$</p>
9	 <p>4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (Si veda la nota a)</p>	<p>DIPEA (1 eq, 55,1 μl, 0,316 mmol) / Intermedio 17'</p>	<p>4-(bromometil)benzonitrile (1 eq, 61,9 mg, 0,316 mmol) (<i>fonte commerciale: Aldrich</i>); agitato a temperatura ambiente per 3 ore</p>	<p>Resa: 73%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.22 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.17 (s, 2H), 4.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H). MS m/z $[M+H]^+ = 385.08$</p>
10	 <p>4-(2-(4-difluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (Si veda la nota b)</p>	<p>DIPEA (1 eq, 78 μl, 0,446 mmol) / Intermedio 17'</p>	<p>4-(difluorometil)benzil bromuro (1 eq, 1,99 mg, 0,446 mmol) (<i>fonte commerciale: Apollo, UK</i>); agitato a temperatura ambiente per 16 ore.</p>	<p>Resa: 21%, sostanza solida bianca. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.23 (m, 2H), 7.96-7.94 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.62-7.60 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 2H), 6.12 (s, 2H), 4.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H). MS m/z $[M-H]^- = 408.2$</p>

<p>11</p>	 <p>4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (Si veda la nota a)</p>	<p>DIPEA (1 eq, 97 μl, 0,557 mmol) / Intermedio 17'</p>	<p>4-(bromometil)-1,1-difluorocicloesano (1 eq, 84 μl, 0,557 mmol, <i>fonte commerciale: Fluorochem</i>): agitato a temperatura ambiente per 16 ore, poi a 50°C per 72 ore.</p>	<p>Resa: 52% sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27-8.22 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 1H), 4.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.92-1.63 (m, 4H), 1.40-1.28 (m, 2H). MS m/z $[\text{M-H}]^- = 400.01$</p>
<p>12</p>	 <p>(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (Si veda la nota c)</p>	<p>DIPEA (4 eq, 518 μl, 2,96 mmol) / Intermedio 18</p>	<p>4-(bromometil)piridina bromidrato (1 eq, 375 mg, 1,482 mmol, <i>fonte commerciale: Aldrich</i>): agitato a temperatura ambiente per 16 ore, poi a 50°C per 3 ore.</p>	<p>Resa: 66% sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62-8.56 (m, 2H), 8.28-8.23 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.74 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 4.68 (br s, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M+H}]^+ = 375.3$</p>

<p>13</p>	 <p>(R)-4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (Si veda la nota d)</p>	<p>DIPEA (1,5 eq, 76 μl, 0,436 mmol) / Intermedio 18</p>	<p>4-(bromometil)-1,1-difluorocicloesano (1,5 eq, 65,9 μl, 0,436 mmol, <i>fonte commerciale: Fluorochem</i>); agitato a temperatura ambiente per 16h, poi a 50°C per 16 ore e infine a 80°C per 2 ore</p>	<p>Resa: 46% sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29-8.25 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.74 (br s, 1H), 4.75 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.25-2.14 (m, 1H), 2.10-1.97 (m, 2H), 1.92-1.65 (m, 4H), 1.42-1.20 (m, 2H), 1.00 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). MS m/z [M-H]$^-$ = 414.2</p>
<p>14</p>	 <p>(S)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide (Si veda la nota e)</p>	<p>DIPEA (1 eq, 67,8 μl, 0,388 mmol) / Intermedio 18'</p>	<p>4- fluorobenzil bromuro (1 eq, 48,3 μl, 0,388 mmol, <i>fonte commerciale: Aldrich</i>); agitato a temperatura ambiente per 4 ore.</p>	<p>Resa: 39% sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.20 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). MS m/z [M+H]$^+$ = 392.05</p>

<p>15</p>	 <p>N-(1,3-diidrossipropan-2-il)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (Si veda la nota d)</p>	<p>DIPEA (1 eq, 37,3 μl, 0,214 mmol) / Intermedio 19</p>	<p>1-(bromometil)-4-fluorobenzene (1 eq, 26,6 μl, 0,214 mmol, <i>fonte commerciale: Aldrich</i>); agitato a temperatura ambiente per 3 ore</p>	<p>Resa: 53% sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23-8.16 (m, 2H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 2H), 3.11-3.04 (m, 1H). MS m/z $[\text{M-H}]^- = 406.2$</p>
<p>16</p>	 <p>N-(1,3-diidrossipropan-2-il)-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (Si veda la nota f)</p>	<p>DIPEA (2 eq, 65,4 μl, 0,374 mmol) / Intermedio 19</p>	<p>4-(bromometil)piridina bromidrato (1 eq, 47,3 mg, 0,187 mmol, <i>fonte commerciale: Aldrich</i>); agitato a temperatura ambiente per 16 ore, poi a 50°C per 20 ore.</p>	<p>Resa: 7% sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62-8.58 (m, 2H), 8.24-8.20 (m, 2H), 8.01-7.96 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.54 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.12-3.06 (m, 1H). MS m/z $[\text{M+H}]^+ = 391.4$</p>
<p>17</p>	 <p>N-(2,3-diidrossipropano)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzenesolfonammide (Si veda la nota e)</p>	<p>DIPEA (1 eq, 35,0 μl, 0,200 mmol) / Intermedio 20</p>	<p>4- fluorobenzil bromuro (1 eq, 24,93 μl, 0,200 mmol, <i>fonte commerciale: Aldrich</i>); agitato a temperatura ambiente per 1 ora</p>	<p>Resa: 25% sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.20 (m, 2H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.75 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H),</p>

				4.54-4.48 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.93-2.86 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H). MS m/z $[M+H]^+ = 408.09$
--	--	--	--	--

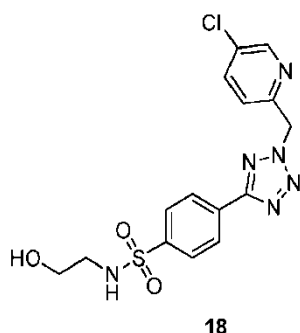
Tabella 1

- a) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash con EtOAc in cicloesano da 0/100 a 50/50
- b) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa utilizzando la colonna X-Bridge (30x150 mm) gradiente lineare 30-100% ACN/H₂O (NH₄HCO₃ 10mM)
- c) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc/EtOH (3:1)-cicloesano da 0/100 a 50/50, seguito da EtOAc-cicloesano da 0/100 a 50/50
- d) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc/EtOH (3:1)-cicloesano da 0/100 a 50/50 e)
- La miscela di reazione è stata spenta con HCl 1N ed estratta con acetato di etile. Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ e concentrato sotto pressione ridotta
- f) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc/EtOH (3:1)-cicloesano da 0/100 a 50/50, successivamente il prodotto è stato tritato con ACN e infine è stato purificato mediante HPLC preparativa utilizzando la colonna X-Bridge (30x150 mm) gradiente lineare 20-100% ACN/H₂O (NH₄HCO₃ 10 mM)

Procedura generale per l'alchilazione dei tetrazoli

N,N-diisopropiletilammina (1-4 eq) è stata aggiunta ad una soluzione agitata di *N*-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 eq) in *N,N*-dimetilformammide (0,3 M). L'agente alchilante (1 o 2 eq) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato principalmente mediante cromatografia flash su colonna. Le frazioni desiderate sono state raccolte e concentrate sottovuoto ottenendo i prodotti finali.

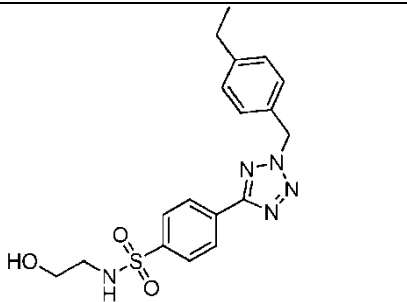
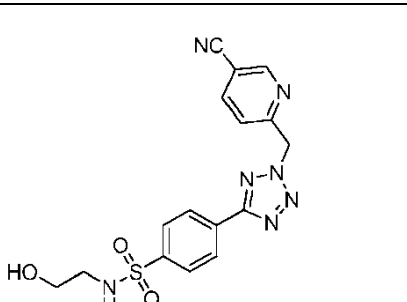
Esempio 18: (4-(2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide):

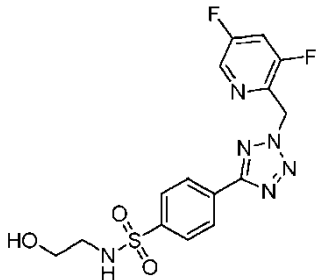
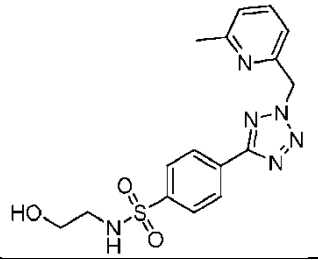


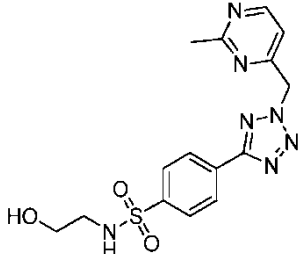
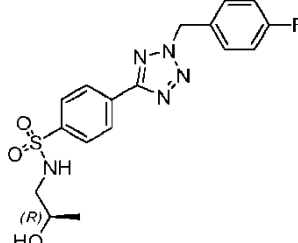
DIPEA (4 eq, 0,519 mL, 2,97 mmol) è stata aggiunta ad una soluzione agitata di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 eq, 0,200 g, 0,743 mmol, **Intermedio 17'**) in *N,N*-dimetilformamide (DMF) (2,476 mL). Successivamente, 2-(bromometil)-5-cloropiridina (2 eq, 0,307 g, 1,485 mmol, *fonte commerciale*: Biogene Organics) è stata aggiunta e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per 72 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (silice; EtOAc-cicloesano da 0/100 a 100/0). Le frazioni desiderate sono state raccolte e concentrate sottovuoto ottenendo 4-(2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (205 mg, 70%) come sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.02 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.77 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.35 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.82 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 393.05$

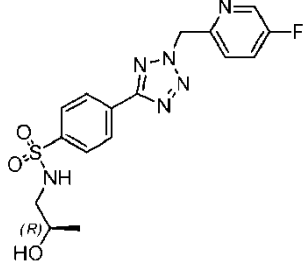
Gli **Esempi 19-28** sono stati preparati mediante metodi analoghi a quelli descritti nell'**Esempio 18**, sostituendo i reagenti alchilanti e le condizioni di base con quelli indicati nella Tabella 2. Quando il metodo usato per la purificazione è diverso dall'**Esempio 18**, è indicato.

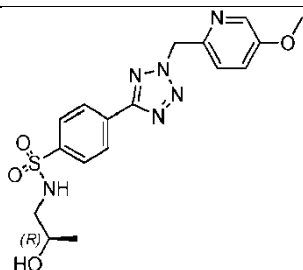
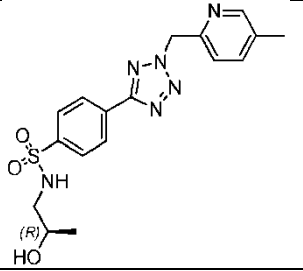
Es.	Struttura	Condizioni	Agente alchilante & condizioni	Resa & dati fisici
19		DIPEA	1-(bromometil)-4-	Resa: 70%

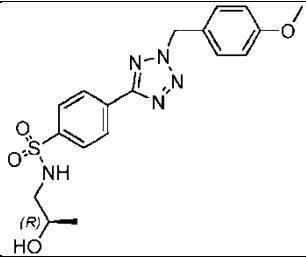
	 <p>4-(2-(4-etilbenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (Si veda la nota a)</p>	<p>(2eq, 259 μl, 1,485 mmol) / Intermedio 17'</p>	<p>etilbenzene (1 eq, 148 mg, 0,743 mmol, <i>fonte commerciale: Ukrorgsynthesis BBV</i>); agitato a temperatura ambiente per 16 ore.</p>	<p>sostanza solida bianca. ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.20 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.67 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 2H), 1.14 (t, $J=7.6$ Hz, 3H). MS m/z [M-H]$^-$ = 386.1</p>
<p>20</p>	 <p>(4-(2-((5-cianopiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (Si vedano le note b, c)</p>	<p>DIPEA (4 eq, 389 μl, 2,228 mmol) / Intermedio 17'</p>	<p>6-(bromometil)nicotinonitrile (2 eq, 220 mg, 1,114 mmol, <i>fonte commerciale: ARK PHARM-USA</i>); agitato a temperatura ambiente per una notte.</p>	<p>Resa: 35%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.40 (dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.28-8.21 (m, 2H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.32 (s, 2H),</p>

				4.69 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H). MS m/z [M-H] ⁻ = 384.2
21	 <p>4-(2-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzonsolfonammide (Si veda la nota d)</p>	DIPEA (2 eq, 259 μ l, 1,485 mmol) / Intermedio 17'	(3,5-difluoropiridin-2-il)metil metansolfonato (1 eq, 182 mg, 0,817 mmol, Intermedio 12); agitato a temperatura ambiente per 16 ore	Resa: 14%, sostanza solida bianca ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.49 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 8.12-8.05 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.77 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.24 (m, 2H), 4.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.86-2.79 (m, 2H). MS m/z [M-H] ⁻ = 395.1
22	 <p>N-(2-idrossietil)-4-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzonsolfonammide</p>	DIPEA (4 eq, 389 μ l, 2,228 mmol) / Intermedio 17'	2-(bromometil)-6-metilpiridina (1,5 eq, 155 mg, 0,836 mmol, <i>fonte commerciale: Aldrich</i>); agitato a temperatura ambiente per 3 giorni	Resa: 21% sostanza solida bianca. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.27-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H),

	<p>tetrazol-5-il)benzensolfonammide (Si vedano nota b, e)</p>			<p>7.78-7.71 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.07 (s, 2H), 4.67 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H). MS m/z $[M+H]^+ = 375.3$</p>
23	 <p>N-(2-idrossietil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (Si vedano le note f, g)</p>	<p>DIPEA (2 eq, 259 μl, 1,485 mmol) / Intermedio 17'</p>	<p>(2-metilpiridin-4-il)metil metansolfonato (1 eq, 150 mg, 0,743 mmol, Intermedio 13); agitato a temperatura ambiente per 16 ore</p>	<p>Resa: 12%. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.29-8.22 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.29 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H). MS m/z $[M-H]^- = 374.1$</p>
24		<p>DIPEA (1 eq, 154 μl, 0,882 mmol) / Intermedio 18</p>	<p>4- fluorobenzil bromuro (1 eq, 110 μl, 0,882 mmol, <i>fonte commerciale: Aldrich</i>); agitato a temperatura ambiente per 5 ore</p>	<p>Resa: 43% sostanza solida bianca. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.19</p>

	<p>(R)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide (Si veda la nota a)</p>			<p>(2H), 7.99-7.92 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.53-7.48 (m, 2H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.60 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). MS m/z [M-H]⁻ = 390.2</p>
<p>25</p>	 <p>(R)-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide (Si veda la nota a)</p>	<p>e DIPEA (2 eq, 222 μl, 1,271 mmol) / Intermedio 18</p>	<p>(2-clorometil)-5-fluoropiridina cloridrato (1 eq, 116 mg, 0,635 mmol, Intermedio 9'); agitato a temperatura ambiente per una notte</p>	<p>Resa: 19% sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.82 (dt, $J=8.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.73 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.7, 4.4$ Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.73-2.61</p>

				(m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). MS m/z [M-H] ⁻ = 391.1
26	 <p>(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide</p>	DIPEA (1 eq, 117 μ l, 0,671 mmol) / Intermedio 18	(5-metossipiridin-2-il)metil metansolfonato (1 eq, 146 mg, 0,671 mmol, Intermedio 14); agitato a temperatura ambiente per una notte	Resa: 28%. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.24-8.20 (m, 3H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.67 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, $J=6.3$ Hz, 3H). MS m/z [M+H] ⁺ = 405.2
27	 <p>(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide</p>	DIPEA (1 eq, 123 μ l, 0,706 mmol) / Intermedio 18	(5-metilpiridin-2-il)metil metansolfonato (1 eq, 142 mg, 0,706 mmol, Intermedio 15); agitato a temperatura ambiente per una notte e poi a 50°C per 1 ora.	Resa: 34% sostanza solida bianca. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.37-8.33 (m, 1H), 8.26-8.20 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.75-7.70 (m, 1H),

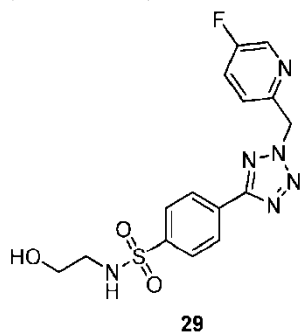
				<p>7.70-7.65 (m, 1H), 7.42-7.36 (m, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.75-2.60 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 0.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). MS m/z [M+H]⁺ = 389.3</p>
28	 <p>(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-(4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (Si veda la nota a)</p>	<p>DIPEA (1 eq, 123 μl, 0,706 mmol) / Intermedio 18</p>	<p>1-(bromometil)-4-metossibenzene (1 eq, 142 mg, 0,706 mmol, <i>fonte commerciale: ABCChem-Canada</i>); agitato a temperatura ambiente per una notte</p>	<p>Resa: 24% sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.73 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 4.67 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.74-2.61 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.3$ Hz,</p>

				3H). MS m/z $[M-H]^-$ = 402.2
--	--	--	--	---------------------------------------

Tabella 2

- a) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc-cicloesano da 0/100 a 50/50
- b) La miscela di reazione è stata diluita con acqua ed estratta con DCM due volte. Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta.
- c) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc-cicloesano da 0/100 a 100/0 poi EtOAc/EtOH (3:1)-cicloesano da 0/100 a 50/50. Infine, il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa utilizzando la colonna X-Bridge (19x150 mm) gradiente lineare 20-100% ACN/H₂O (NH₄HCO₃ 10mM)
- d) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc-cicloesano da 0/100 a 50/50 (due volte)
- e) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc-cicloesano da 0/100 a 30/70
- f) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc-cicloesano da 0/100 a 100/0
- g) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna X-Bridge (19x150 mm) gradiente lineare 10-100% ACN/H₂O (NH₄HCO₃ 10mM)

Esempio 29 (preparato tramite Intermedi 9' e 17': (4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



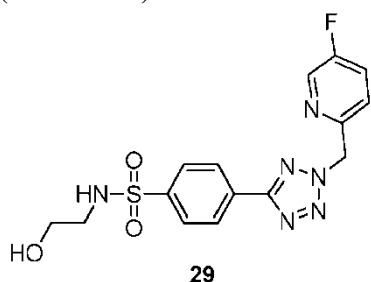
N,N-diisopropiletilammina (1,507 mL, 8,63 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) è stato aggiunto ad una soluzione agitata di *N*-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (0,581 g, 2,158 mmol, **Intermedio 17'**) in *N,N*-dimetilformammide (DMF) (7,19 mL). Successivamente, 2-(clorometil)-5-fluoropiridina cloridrato (0,393 g, 2,158 mmol, **Intermedio 9'**) è stato aggiunto e la miscela è stata agitata a

temperatura ambiente per 16 ore. La miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, EtOAc-cicloesano da 0/100 a 100/0). Le frazioni desiderate sono state raccolte e concentrate sottovuoto. L'olio giallo è stato precipitato con Et₂O ed è stato filtrato ottenendo 4-(2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (178 mg, 0,447 mg, 20,7%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.82 (dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 4.5 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.68 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.35 (q, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.82 (q, *J* = 5.6 Hz, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 377.2

Procedura generale per l'alchilazione dei tetrazoli

Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 eq) e l'agente alchilante (1-1,6 eq) in acetonitrile, è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (2-4 eq) a 28°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 28°C, disciolta in acetato di etile e lavata con acqua (3x). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato. Le frazioni desiderate sono state raccolte e concentrate sottovuoto ottenendo i prodotti.

Esempio 29 (preparato tramite gli Intermedi 9 e 17): (4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (6 g, 0,0223 mol, **Intermedio 17**), 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (5 g, 0,0267 mol, **Intermedio 9**) in acetonitrile (90 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (11 mL, 0,0669 mol) a 28°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e

agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 28°C, disciolta in acetato di etile (800 mL) e lavata con acqua (3x200 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 2% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta. Il composto solido ottenuto è stato ulteriormente purificato mediante HPLC prep ottenendo, dopo la liofilizzazione, 4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (2,88 g, 34%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.85-7.78 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.36 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 379.05.

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: PURITAS C18 (250x30) mm, 10μ

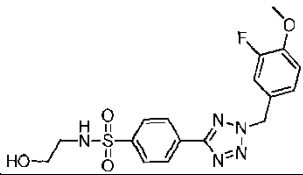
Fase mobile: A-bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, B-acetonitrile

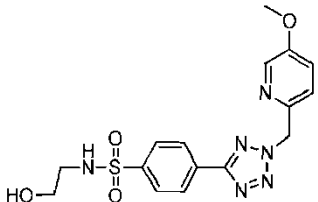
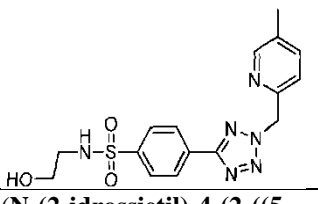
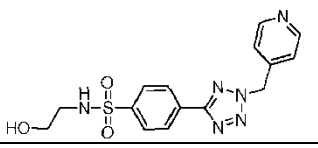
Metodo (tempo in min/% di B): 0/30, 1/30, 10/70, 10.5/100, 13/100, 13.5/30

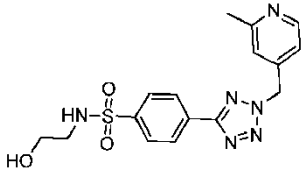
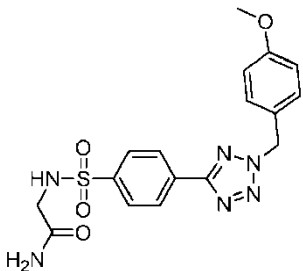
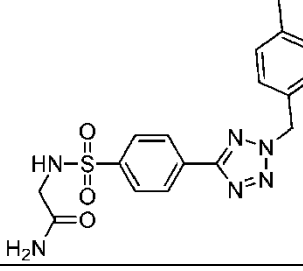
Portata: 30 mL/min

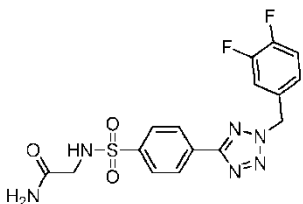
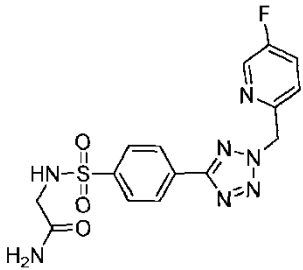
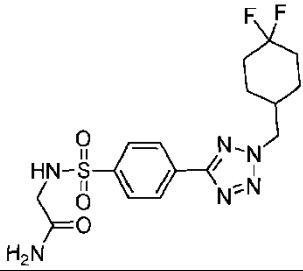
Temperatura: ambiente

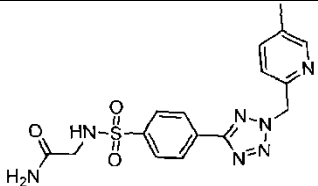
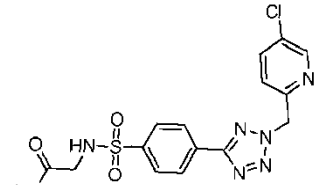
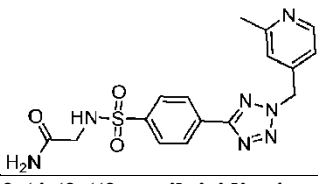
Gli **Esempi 30-44** sono stati preparati mediante metodi analoghi a quelli descritti per l'**Esempio 29**, sostituendo i reagenti alchilanti e le condizioni di base con quelli indicati nella Tabella 3. Il metodo usato per la purificazione è indicato nelle note.

Es.	Struttura	Condizioni	Agente alchilante & condizioni	Resa & dati fisici
30	 <p>4-(2-(3-fluoro-4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-</p>	DIPEA (2 eq, 0,245 mL 1,48 mmol) / Intermedio 17	4-(bromometil)-2-fluoro-1-metossibenzene (1.1 eq, 179 mg, 0,81 mmol, <i>fonte commerciale: Aldrich</i>)	Resa: 16% sostanza solida biancastra. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.73 (br s, 1H), 7.37-7.31 (m 1H), 7.27-

	<p>il)-N-(2-idrossietil)benzonsolfonammide (Si veda la nota a)</p>			<p>7.22 (m, 1H), 7.22-7.15 (m, 1H), 5.95 (s, 2H), 4.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.36 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H). MS m/z $[M-H]^- = 406.11$.</p>
31	 <p>N-(2-idrossietil)-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide (Si veda la nota b)</p>	<p>DIPEA (3 eq, 0,39 mL 0,0022 mol) / Intermedio 17</p>	<p>2-(bromometil)-5-metilpiridina bromidrato (1,2 eq, 250 mg, 0,00089 mol, Intermedio 4)</p>	<p>Resa: 11% sostanza solida bianca. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25-8.19 (m, 3H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.52-7.42 (m, 2H), 6.05 (s, 2H), 4.68 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H). MS m/z $[M+H]^+ = 391.07$.</p>
32	 <p>(N-(2-idrossietil)-4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide) (Si vedano le note c e d)</p>	<p>DIPEA (2,4 eq, 230 mg 0,0017 mol) / Intermedio 17</p>	<p>2-(bromometil)-5-metilpiridina (1,6 eq, 211 mg, 0,0011 mol, Intermedio 2); nessun work-up</p>	<p>Resa: 18,3% sostanza solida bianca. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37-8.34 (m, 1H), 8.25-8.21 (m, 2H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.77-7.71 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.08 (s, 2H), 4.65 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.36 (q, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.83 (q, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.28 (s, 3H). MS m/z $[M+H]^+ = 375.08$.</p>
33	 <p>N-(2-idrossietil)-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide (Si vedano le note e ed f)</p>	<p>DIPEA (4eq, 15 mL 0,088 mol) / Intermedio 17</p>	<p>4-(clorometil)piridin a cloridrato (1,5 eq, 5,4 g, 0,033 mol, <i>fonte commerciale: Combi-Blocks</i>); riscaldato a 80°C e agitato per 48 ore. Nessun work-up</p>	<p>Resa: 26% sostanza solida bianca. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62-8.59 (m, 2H), 8.30-8.24 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.76 (br s, 1H), 7.37-7.33 (m,</p>

				2H), 6.15 (s, 2H), 4.67 (br s, 1H), 3.41-3.34 (2H), 2.84 (t $J = 6.4$ Hz, 2H). MS m/z $[M+H]^+ = 361.06$
34	 <p>N-(2-idrossietil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (Si veda la nota g)</p>	DIPEA (2 eq, 196 mg 1,52 mmol) / Intermedio 17	4-(clorometil)-2-metilpiridina (1,1 eq, 118 mg, 0,83 mmol, Intermedio 10)	Resa: 39% sostanza solida biancastra. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.48-8.43 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.07 (s, 2H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 2.45 (s, 3H). MS m/z $[M+H]^+ = 375.08$
35	 <p>2-(4-(2-(4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (Si veda la nota h)</p>	DIPEA (3 eq, 271 mg 0,0021 mol) / Intermedio 25	1-(bromometil)-4-metossibenzene (1,2 eq, 170 mg, 0,00085 mol, <i>fonte commerciale: Alfa Aesar</i>)	Resa: 28% sostanza solida bianca. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23-8.17 (m, 2H), 8.02 (br s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.24 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (s, 2H). MS m/z $[M-H]^- = 401.14$
36	 <p>2-(4-(2-(4-metilbenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide</p>	DIPEA (3eq, 271 mg, 0,0021 mol) / Intermedio 25	1-(bromometil)-4-metilbenzene (1,2 eq, 156 mg, 0,00085 mol, <i>fonte commerciale: Alfa Aesar</i>).	Resa: 36% sostanza solida bianca. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.23-8.17 (m, 2H), 7.99 (br s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 3H), 7.02 (br s, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.28

	ide (Si veda la nota i)			(s, 3H). MS m/z $[M+H]^+ = 387.04$.
37	 <p>2-(4-(2-(3,4-difluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (Si veda la nota j)</p>	DIPEA (2 eq, 0,23 mL 1,4 mmol) / Intermedio 25	4-(bromometil)-1,2-difluorobenzene (1,1 eq, 158 mg, 0,77 mmol, <i>fonte commerciale: Alfa Aesar</i>)	Resa: 14%, sostanza solida biancastra. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.62-7.55 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.43 (s, 2H). MS m/z $[M-H]^- = 407.07$
38	 <p>2-(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (Si veda la nota h)</p>	DIPEA (3 eq, 271 mg 0,0021 mol) / Intermedio 25	2-(clorometil)-5-fluoropiridina (1,2 eq, 123 mg, 0,00085 mol, Intermedio 9)	Resa: 26%, sostanza solida bianca. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.53 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.02-7.93 (m, 3H), 7.81 (dt, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.8, 4.4$ Hz, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.054 (br s, 1H), 6.16 (s, 2H), 3.42 (s, 2H). MS m/z $[M+H]^+ = 392.01$.
39	 <p>2-(4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (Si veda la nota k)</p>	DIPEA (3 eq, 271 mg 0,0021 mol) / Intermedio 25	4-(bromometil)-1,1-difluorocicloesano (1,1 eq, 180 mg, 0,0008 mol, Intermedio 3)	Resa: 37%, sostanza solida bianca. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26-8.21 (m, 2H), 7.99-7.895 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 4.77-4.71 (m, 2H), 3.43 (s, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.64 (m, 4H), 1.40-1.27 (m, 2H). MS m/z

<p>40</p>	 <p>2-(4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (Si veda la nota l)</p>	<p>DIPEA (2 eq, 0,23 mL 1,4 mmol) / Intermedio 25</p>	<p>2-(clorometil)-5-metilpiridina (1,1 eq, 110 mg, 0,77 mmol, Intermedio 11)</p>	<p>[M+H]⁺ = 415.05 Resa: 12%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37-8.34 (m, 1H), 8.24-8.19 (m, 2H), 8.01-7.93 (m, 3H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.03 (br s, 1H), 6.08 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). MS m/z [M+H]⁺ = 388.11</p>
<p>41</p>	 <p>2-(4-(2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (Si veda la nota c)</p>	<p>DIPEA (2 eq, 0,24 mL 0,0014 mol) / Intermedio 25</p>	<p>2-(bromometil)-5-cloropiridina bromidrato (1 eq, 159 mg, 0,0007 mol, Intermedio 8)</p>	<p>Resa: 20,4%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.60-8.56 (m, 1H), 8.25-8.19 (m, 2H), 8.05-7.92 (m, 4H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.18 (s, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H). MS m/z [M+H]⁺ = 408.14</p>
<p>42</p>	 <p>2-(4-(2-((2-metilpiridin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (Si veda la nota m)</p>	<p>DIPEA (2 eq, 0,23 mL 1,4 mmol) / Intermedio 25</p>	<p>4-(clorometil)-2-metilpiridina (1,1 eq, 110 mg, 0,77 mmol, Intermedio 10)</p>	<p>Resa: 19%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47-8.44 (m, 1H), 8.26-8.21 (m, 2H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.25 (br s, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.07 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). MS m/z [M+H]⁺ = 388.11</p>
<p>43</p>		<p>triethylamina (2</p>	<p>1-(bromometil)-4-</p>	<p>Resa: 46%,</p>

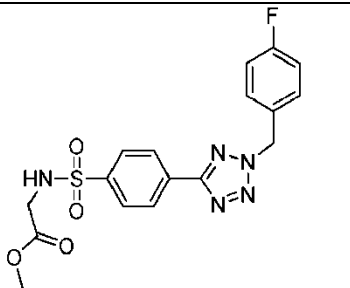
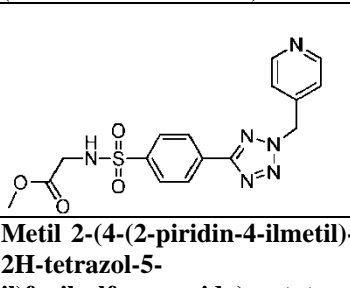
	 <p>Metil 2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (Si vedano le note c e n)</p>	<p>eq, 0,36 mL 0,0026 mol) / Intermedio 27</p>	<p>fluorobenzene (1,2 eq, 303 mg, 0,0016 mol, <i>fonte commerciale: Combi-Blocks</i>); nessun work-up</p>	<p>sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (br s, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.51 (s, 3H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 406.03</p>
<p>44</p>	 <p>Metil 2-(4-(2-(4-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato (Si veda la nota o)</p>	<p>triethylamina (2 eq, 0,9 mL 0,0066 mol) / Intermedio 27</p>	<p>4-(clorometil)piridin a cloridrato (1,2 eq, 650 mg, 0,004 mol, <i>fonte commerciale: Combi-Blocks</i>); nessun work-up</p>	<p>Resa: 37% sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.69-8.57 (m, 2H), 8.38 (br s, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.77 Hz, 2H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.55 Hz, 2H), 7.40-7.31 (m, 2H), 6.14 (s, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.52 (s, 3H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 389.05</p>

Tabella 3

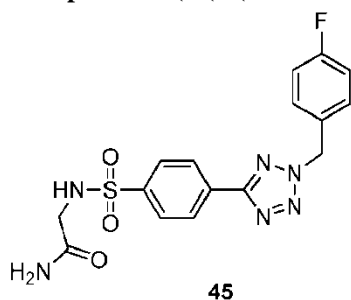
- a) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna X-Bridge C18 (19x150 mm, 5μ, Portata: 16 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 10/50, 10.2/100, 12/100, 12.2/100
- b) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna YMC Triat C18 (25x150 mm, 10μ Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/20, 8/55, 9/55, 9.2/98, 13/98, 13.1/20, 16/20.
- c) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash DCM/MeOH (2%).
- d) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Puritas C18 (30x550 mm, 10μ Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 10/60, 14/100, 14.3/100, 15/10, 18/10.

- e) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash usando l'1,5% di metanolo in diclorometano.
- f) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Diagoseal C18 (25x150 mm, Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/35, 1/40, 8/50, 12/50, 12.2/100.
- g) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Kromasil C18 (25x150 mm, 10 μ , Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 1/10, 10/55, 10.5/100, 14/100, 14.5/10.
- h) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna x-SELECT C18 (19x150 mm, 5 μ , Portata: 20 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 10/60, 10.3/100, 12.7/100, 13/10, 15/10.
- i) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Puritas C18 (30x250 mm, 10 μ , Portata: 30 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/35, 1/35, 8/75, 10.5/75, 11/100, 15.5/100, 16/35, 20/35.
- j) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna X-Terra RP C18 (19x150 mm, 5 μ , Portata: 18 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/20, 1/20, 10/45, 11/45, 11.5/100, 14/100.
- k) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna X-Bridge C18 (19x150 mm, 5 μ , Portata: 15 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 8/45, 8.2/100, 12.5/100, 12.7/10, 15/10.
- l) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Kromasil Luna C18 (25x150 mm, 10 μ , Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/20, 8/50, 8.2/100, 9/100
- m) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna YMC Triat C18 (25x150 mm, 10 μ Portata: 20 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/20, 1/20, 10/50, 11.5/50, 12/100, 14/100, 14.5/100.

n) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Kromasil C18 (25x150 mm, 10 μ , Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/30, 1/30, 10/70, 10.5/100, 13/100, 13.5/30.

o) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash usando il 2,5% di metanolo in diclorometano.

Esempio 45: 2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide:



Ad una soluzione di acido 2-(4-(2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido) acetico:(220 mg, 0,00056 mol, **Intermedio 28**), sono stati aggiunti cloruro di ammonio (44 mg, 0,000084 mol) in *N,N*-dimetilformammide (2,2 mL), *N,N*-diisopropiletilammina (0,24 mL, 0,0014 mol) e HATU (319 mg, 0,00084 mol) a 0°C. La miscela di reazione è stata agitata a 28°C per 16 ore. La reazione è stata monitorata mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C e spenta con acqua ghiacciata (20 mL). Il composto solido precipitato è stato filtrato ed essiccato sottovuoto. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC prep ottenendo 2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (62 mg, 28%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.24-8.19 (m, 2H), 8.03 (br s, 1H), 7.98-7.93 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 7.06 (br s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.41 (s, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 391.05

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: Kromasil C18 (150x25)mm, 10 μ

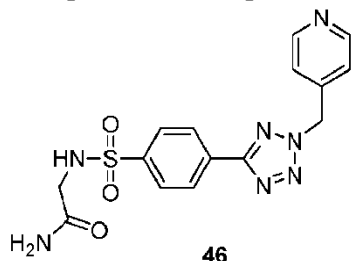
Fase mobile: A-bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, B-acetonitrile

Metodo (tempo in min/% di B): 0/20, 1/20, 10/20, 10.2/100, 11/100, 11.2/20, 15/20

Portata: 25 mL/min

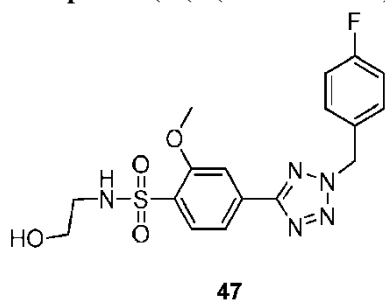
Temperatura: ambiente

Esempio 46: 2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide:



Ad una soluzione di acido 2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido) acetico (200 mg, 0,0005 mol, **Intermedio 29**), sono stati aggiunti cloruro di ammonio (42 mg, 0,0008 mol) in *N,N*-dimetilformammide (2 mL), *N,N*-diisopropiletilammina (0,209 mL, 0,0012 mol) e HATU (304 mg, 0,0008 mol) a 0°C. La temperatura della miscela di reazione è stata portata a 28°C e agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 0°C, spenta con acqua ghiacciata (20 mL) e agitata per 15 minuti. La sostanza solida precipitata è stata filtrata ed essiccata sottovuoto ottenendo 2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (70 mg, 36%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63-8.56 (m, 2H), 8.28-8.20 (m, 2H), 8.08-8.00 (m, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.28 (br s, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.14 (s, 2H), 3.46-3.38 (m, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 374.06

Esempio 47: (4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide:



Ad una soluzione di *N*-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 0,0006 mol, **Intermedio 33**), sono stati aggiunti 1-(bromometil)-4-fluorobenzene (150 mg, 0,0008 mol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) in *N,N*-dimetilformammide (2 mL), carbonato di potassio (165 mg, 0,0012 mol) a 28°C. La

miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C e agitata alla stessa temperatura per 16 ore. La reazione è stata monitorata tramite TLC. Al termine di reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 28°C e concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC prep ottenendo 4-(2-(4(fluorobenzil)-2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide (23 mg, 9%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91-7.87 (m, 1H), 7.77-7.72 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.60 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 408.04

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: YMC Triart C18 (150x25) mm, 10μ

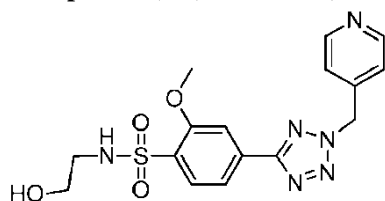
Fase mobile: A-bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, B-acetonitrile

Metodo (tempo in min/% di B): 0/20, 10/60, 12/60, 12.3/100, 15.5/100, 15.8/20, 18/20

Portata: 25 mL/min

Temperatura: ambiente.

Esempio 48: (N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:

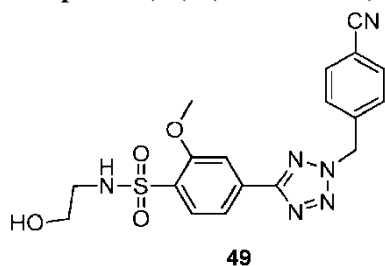


48

Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 0,0006 mol, **Intermedio 33**) in acetonitrile (4 mL), è stata aggiunta trietilammina (121 mg, 0,0012 mol) a 28°C e agitata per 15 minuti a 28°C. E' seguita l'aggiunta di 4-(clorometil) piridina cloridrato (131 mg, 0,0008 mol, fonte commerciale: *Combi-Blocks*) a 28°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e agitata per 16h alla stessa temperatura. La reazione è stata monitorata tramite TLC. Al termine di reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 28°C e concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le

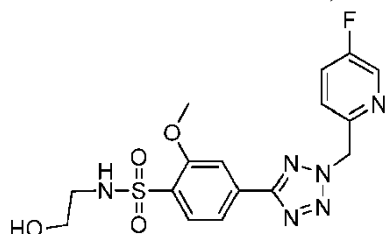
frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta. Il composto ottenuto è stato purificato mediante la colonna SCX ottenendo N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (21 mg, 8,6%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.62-8.58 (m, 2H), 7.93-7.87 (m, 1H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391.23$.

Esempio 49: (4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide):



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 0,0006 mol, **Intermedio 33**) in acetonitrile (2 mL), è stata aggiunta trietilammina (0,16 mg, 0,0012 mol) a 28°C e si è agitato per 5 minuti a 28°C. E' seguita l'aggiunta di 4-(bromometil)benzonitrile (156 mg, 0,0008 mol, *fonte commerciale: AK Scientific*) a 28°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e agitata per 16 ore alla stessa temperatura. La reazione è stata monitorata tramite TLC. Al termine di reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 28°C e concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 2,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta (50 mg, grezze). La reazione è stata ripetuta due volte, ognuna delle volte iniziando con 200 mg dell'Intermedio 33 e i prodotti grezzi ottenuti sono stati combinati e purificati mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluiti con il 2,5 % di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide (28 mg, 11%) come sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 7.92-7.86 (m, 3H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.21 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.61 (br s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.87-2.80 (m, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 415.2$

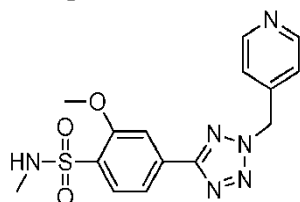
Esempio 50: (4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide):



50

Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (220 mg, 0,0007 mol, **Intermedio 33**), sono stati aggiunti 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (106 mg, 0,0007 mol, **Intermedio 9**) in acetonitrile (2,2 mL), *N,N*-diisopropiletilammina (0,24 mL, 0,0014 mol) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e agitata per 16 ore alla stessa temperatura. La reazione è stata monitorata tramite TLC. Al termine di reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 2,1% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta. Il composto ottenuto è stato purificato mediante TLC preparativa, eluito con il 2% di metanolo in diclorometano come una fase mobile. Le frazioni pure sono state raccolte e isolate ottenendo 4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide (28 mg, 9,6%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (d, *J*=2.7 Hz, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.66-7.61 (m, 1H) 7.21-7.17 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.63-4.58 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.37-3.30 (m, 2H), 2.84 (q, *J*=6.4 Hz, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 409.13

Esempio 51: (2-metossi-N-metil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide):

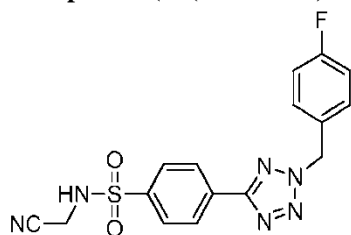


51

Ad una soluzione di 2-metossi-N-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (300 mg, 1,114 mmol,

Intermedio 35, in *N,N*-dimetilformamide (10 mL), sono stati aggiunti carbonato di potassio (308 mg, 2,229 mmol) e 4-(clorometil) piridina cloridrato (183 mg, 1,116 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 27°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e agitata per 3 ore alla stessa temperatura. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Al termine di reazione, la miscela di reazione è stata raffreddata a 27°C e concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 3% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-metossi-*N*-metil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (101 mg, 25%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.63-8.58 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.35-7.30 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.14 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.43 (d, *J*=4.8 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 361.0

Esempio 52: (N-(cianometil)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide):



52

Ad una soluzione di 4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-benzensolfonammide (400 mg, 1,2 mmol, **Intermedio 44**) in etanolo (10 mL) sono stati aggiunti benzotriazolo (144 mg, 1,208 mmol) e formaldeide (30% soluzione acquosa) (0,44 mL, 5,867 mmol) a 27°C e agitati a 27°C per 48 ore. La miscela di reazione precipitata è stata filtrata e la sostanza solida è stata lavata con una miscela di etanolo: etere dietilico (1:1, 3x10 mL). La sostanza solida è stata essiccata sottovuoto e trattata con cianuro di potassio (400 mg, 6,142 mmol) in acqua (2 mL) per 24 ore a 27°C. La reazione è stata monitorata mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata filtrata e lavata con la miscela di etanolo: etere dietilico (1:1, 3x10 mL) il filtrato è stato concentrato. Il residuo è stato disciolto in acqua (10 mL) ed estratto con diclorometano (2x10 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC prep ottenendo *N*-(cianometil)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-

tetrazol-5-il)benzensolfonammide (39 mg, 8%) come sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.75 (br s, 1H), 8.28-8.23 (m, 2H), 8.02-7.96 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 2H), 6.03 (s, 2H), 4.13 (s, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.00$.

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: KROMASIL phenyl (250x25) mm, 10 μ

Fase mobile: A- bicarbonato di ammonio (acq) 10M, B-acetonitrile

Metodo (tempo in min/% di B): 0/20, 10/65, 10.2/100, 13/100, 13.2/100, 18/20

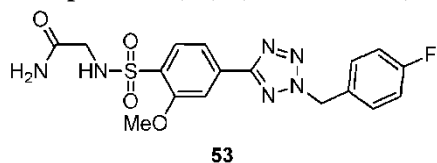
Portata: 25 mL/min

Temperatura: ambiente

Procedura generale per la deprotezione Boc

Ad una soluzione di derivati di Boc tetrazolo (1 eq) in Diclorometano (0,2-0,04 M), è stato aggiunto acido 2,2,2-trifluoroacetico (5 eq) a 0°C sotto azoto. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 4-16 ore. Successivamente, la soluzione è stata diluita con acqua ed estratta con DCM due volte. Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc-cicloesano da 0/100 a 100/0. In alternativa, quando la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta, il composto grezzo è stato purificato mediante HPLC prep. Le frazioni desiderate sono state raccolte e concentrate sottovuoto ottenendo i prodotti finali.

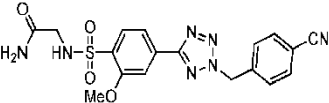
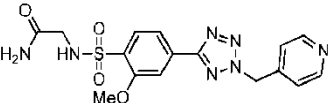
Esempio 53: 2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide:

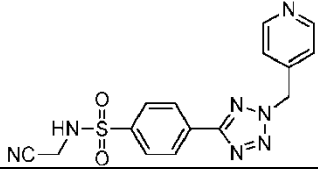
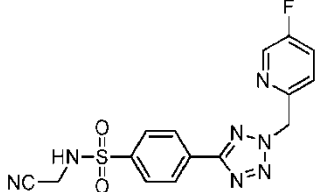
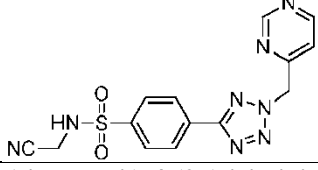
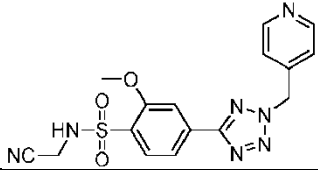


Ad una soluzione di *tert*-butil (2-ammino-2-ossietil)((4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato (240 mg, 0,461 mmol, **Intermedio 37**) in diclorometano (2,3 mL), è stato aggiunto acido 2,2,2-trifluoroacetico (0,165 mL, 2,305 mmol) a 0°C sotto azoto. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La soluzione è stata diluita con acqua ed estratta con DCM due volte.

Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice, EtOAc-cicloesano da 0/100 a 100/0). Le frazioni sono state raccolte e concentrate sottovuoto ottenendo 2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide (26 mg, 25%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91-7.86 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.40 (br s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.19 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.30 (s, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 421.2.

Gli **Esempi 54-61** sono stati preparati mediante metodi analoghi a quelli descritti per l'**Esempio 53**, sostituendo l'intermedio, il solvente e le condizioni acide con quelli indicati nella Tabella 4. Il metodo usato per la purificazione è indicato nelle note.

Es.	Struttura	Intermedio	DCM/TFA	Resa & dati fisici
54	 <p>2-(4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide (Si veda la nota a)</p>	terz-butil (2-ammino-2-ossoetil)((4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato (1 eq, 240 mg, 0,364 mmol, Intermedio 39)	3 mL/ 0,26 mL	Resa: 44,4%, sostanza solida bianca. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96-7.85 (m, 3H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.59 (d, <i>J</i> =8.3 Hz, 2H), 7.43 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.02 - 3.95 (m, 3H), 3.48 (d, <i>J</i> =5.8 Hz, 2H). MS <i>m/z</i> [M-H] ⁻ = 426.11.
55	 <p>2-(2-metossi-4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (Si veda la nota a)</p>	terz-butil (2-ammino-2-ossoetil)((2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (1eq, 39 mg, 0,077 mmol, Intermedio 41)	2 mL/ 0,056 mL	Resa: 38%, sostanza solida bianca. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67-8.57 (m, 2H), 7.95-7.86 (m, 1H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.49-7.40 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.08 (br s, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.48 (d, <i>J</i> =5.3 Hz, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H] ⁺ = 404.11.

<p>56</p>	 <p>(N-(cianometil)-4-(2-(piridinilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide) (Si veda la nota b)</p>	<p>terz-butil (cianometil) ((4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il) fenil) solfonil) carbammato (100 mg, 0,219 mmol, Intermedio 46)</p>	<p>5 mL/0,2 mL</p>	<p>Resa: 18% sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.75-8.55 (m, 3 H), 8.30 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2 H), 8.02 (d, <i>J</i>=8.6 Hz, 2 H), 7.35 (d, <i>J</i>=5.9 Hz, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 4.15 (s, 2 H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 356.00</p>
<p>57</p>	 <p>N-cianometil-4-2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide) (Si veda la nota c)</p>	<p>terz-butil(cianometil)((4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il) fenil)solfonil)carbammato (600 mg, 1,268 mmol, Intermedio 48)</p>	<p>12 mL/9 mL</p>	<p>Resa: 20%, sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.70 (br s, 1 H), 8.54 (d, <i>J</i>=3.1 Hz, 1H), 8.32-8.26 (m, 2 H), 8.05-7.98 (m, 2 H), 7.86-7.81 (m, 1H), 7.68-7.64 (m, 1 H), 6.18 (s, 2 H), 4.14 (s, 2 H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 374.02.</p>
<p>58</p>	 <p>(N-(cianometil)-4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide) (Si veda la nota d)</p>	<p>terz-butil cianometil(4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il) fenil)fenilsolfonil 1)carbammato (250 mg, 0,548 mmol, Intermedio 50)</p>	<p>5 mL/3,5 mL</p>	<p>Resa: 17%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.11 (d, <i>J</i>=1.1 Hz, 1 H), 8.85 (d, <i>J</i>=5.0 Hz, 1 H), 8.25 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 2 H), 7.97 (d, <i>J</i>=8.3 Hz, 2 H), 7.57 (d, <i>J</i>=5.3 Hz, 1 H), 6.25 (s, 2 H), 4.09 (s, 2 H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 357.03.</p>
<p>59</p>	 <p>(N-(cianometil)-2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide) (Si veda la nota e)</p>	<p>terz-butil (cianometil)((2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il) fenil)solfonil)carbammato (300 mg, 0,618 mmol, Intermedio 53)</p>	<p>10 mL/1 mL</p>	<p>Resa: 29%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.65-8.56 (m, 2H), 8.31 (br s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.44-7.26 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (s, 3H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ =</p>

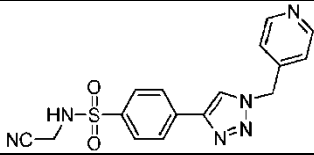
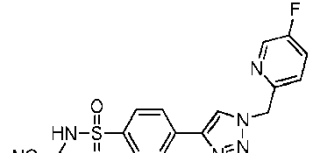
<p>60</p>	 <p>(N-(cianometil)-4-(1-piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzonsolfonammide (Si veda la nota f)</p>	<p>terz-butil (cianometil)((4-(1-piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)solfonil)carbammato (500 mg, 1,1 mmol, Intermedio 73)</p>	<p>10 mL/2 mL</p>	<p>386.16. Resa: 36%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.68-8.50 (m, 3H), 8.10 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.41-7.24 (m, 2H), 5.77 (s, 2H), 4.13 (s, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 355.14</p>
<p>61</p>	 <p>(N-(cianometil)-4-(1-(5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzonsolfonammide (Si veda la nota g)</p>	<p>terz-butil (cianometil)((4-(1-(5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil)solfonil)carbammato (2 g, 4,233 mmol, Intermedio 75)</p>	<p>20 mL/10 mL</p>	<p>Resa: 41%, sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i>=2.9 Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.12-8.07 (m, 2H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.12 (s, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 373.09</p>

Tabella 4

- a) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc-cicloesano da 0/100 a 100/0
- b) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Kromasil C18 (25x150 mm, 10μ, Portata: 30 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 1/10, 10/45, 10.5/100, 12.5/100, 13/10, 15/10
- c) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Diasogel C18 (25x150 mm, 8μ, Portata: 20 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/30, 1/30, 10/55, 11.5/55, 11.8/98, 14/98, 14.5/30, 17/30
- d) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Diasogel C18 (25x150 mm, 8μ, Portata: 20 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/35, 7.5/35, 8/100, 10/100, 10.2/35, 13/35.
- e) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Phenomenex Luna C18 (21,2x250 mm, 5μ

Portata: 30 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN+metanolo; Metodo (tempo in min/% di B): 0/30, 1/20, 10/60, 11.5/100, 13/100, 13.5/30, 16/30

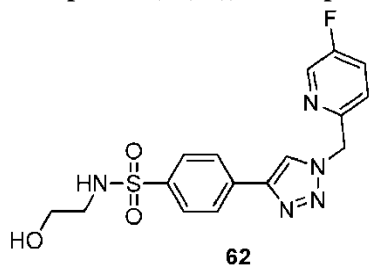
f) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Luna C18 (21,2x250 mm, 5 μ Portata: 20 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 10/60, 10.3/100, 12.7/100, 13/10, 15/10

g) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Luna C18 (25x150 mm, 10 μ Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/30, 1/30, 7/60, 10/60, 10.2/100

Procedura generale 1,2,3-triazolo 1,4-disostituito da una Cicloaddizione Click

Ad una soluzione di acetileni terminali (1 eq) e azoturi aromatici (1 eq) in una miscela 1:1 di etanolo (0,2M) e acqua (0,2M) sono stati aggiunti solfato di rame pentaidrato (0,1 eq) e L-ascorbato di sodio (0,3 eq) a temperatura ambiente. La miscela di reazione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il composto grezzo è stato purificato. Le frazioni desiderate sono state raccolte e concentrate sottovuoto ottenendo i prodotti.

Esempio 62: (4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide):



Ad una soluzione di 4-etinil-N-(2-idrossietil) benzensolfonammide (200 mg, 0,8888 mmol, **Intermedio 62**) e 2-(azidometil)-5-fluoropiridina (135 mg, 0,8888 mmol, **Intermedio 57**) in etanolo (5 mL) e acqua (5 mL), sono stati aggiunti solfato di rame pentaidrato (22 mg, 0,0888 mmol) e L-ascorbato di sodio (53 mg, 0,2666 mmol) a 27°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 27°C per 16 ore. Il progresso della reazione è stato monitorato mediante TLC. Al termine della reazione, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione

ridotta. Il composto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh) usando il 2% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta. Il composto ottenuto è stato purificato mediante HPLC prep ottenendo 4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (52 mg, 15%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.55 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 8.08-8.03 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 5.79 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.36 (t, *J*=6.4 Hz, 2H), 2.81 (t, *J*=6.4 Hz, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 378.40

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: Puritas C18 (250x30) mm, 10μ

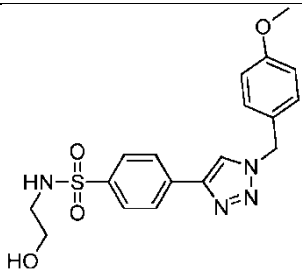
Fase mobile: A-bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, B-Acetonitrile

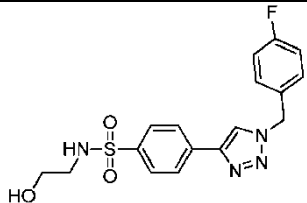
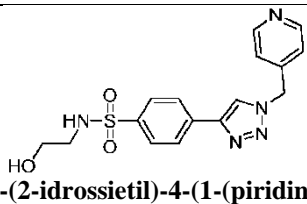
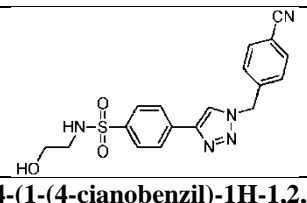
Metodo (tempo in min/% of B) = 0/10, 10/60, 10.3/100, 12.7/100, 13/10, 15/10

Portata: 25 mL/min

Temperatura: ambiente

Gli **Esempi 63-69** sono stati preparati mediante metodi analoghi a quelli descritti per l'**Esempio 62**, sostituendo gli intermedi con quelli indicati nella Tabella 5. Il metodo usato per la purificazione è indicato nelle note.

Es.	Struttura	Acetileni terminali	Azoturi aromatici	Resa & dati fisici
63	 <p>(N-(2-idrossietil)-4-(1-(4-metossibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide) (Si veda la nota a)</p>	4-etinil-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (200 mg, 0,8888 mmol, Intermedio 62)	1-(azidometil)-4-metossibenzene (145 mg, 0,8888 mmol, <i>fonte commerciale: Alfa Aesar</i>)	Resa: 28%, sostanza solida biancastra. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, <i>J</i> =8.5 Hz, 2H), 7.59 (t, <i>J</i> =5.9 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 7.02-6.88 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.65 (t, <i>J</i> =5.6 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.39-3.31 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H). MS <i>m/z</i> [M-H] ⁻ = 387.17

<p>64</p>	 <p>(4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide) (Si veda la nota b)</p>	<p>4-etinil-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (1 g, 4,439 mmol, Intermedio 62)</p>	<p>1-(azidometil)-4-fluorobenzene (2M in etere dietilico) (100 mL) (Intermedio 54)</p>	<p>Resa: 30%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.76 (s, 1H) 8.06-8.01 (m, 2H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.64 (t, <i>J</i>=5.6 Hz, 1H), 3.40-3.31 (m, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 377.16</p>
<p>65</p>	 <p>(N-(2-idrossietil)-4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide) (Si veda la nota c)</p>	<p>4-etinil-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (500 mg, 2,222 mmol, Intermedio 62)</p>	<p>4-(azidometil)piridina (293 mg, 2,22 mmol, Intermedio 55)</p>	<p>Resa: 32%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.82 (s, 1H), 8.59-8.56 (m, 2H), 8.09-8.04 (m, 2H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.60 (br s, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.65 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.39-3.33 (m, 2H), 2.84-2.78 (m, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 360.1.</p>
<p>66</p>	 <p>(4-(1-(4-cianobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide) (Si veda la nota b)</p>	<p>4-etinil-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (500 mg, 2,222 mmol, Intermedio 62)</p>	<p>4-(azidometil)benzonitrile (351 mg, 2,222 mmol, Intermedio 56)</p>	<p>Resa: 32%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.90-7.83 (m, 4H), 7.60 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.65 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.36 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H), 2.81 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 2H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 384.08.</p>

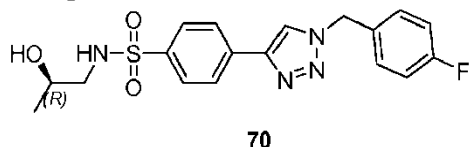
<p>67</p>	<p>(N-(2-idrossietil)-4-(1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide) (Si veda la nota b)</p>	<p>4-etinil-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (200 mg, 0,889 mmol, Intermedio 62)</p>	<p>2-(azidometil)-5-metilpiridina (131 mg, 0,885 mmol, Intermedio 58)</p>	<p>Resa: 36%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.38 (m, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.28 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.41-3.31 (m, 2H), 2.81 (q, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H). MS <i>m/z</i> [M+H]⁺ = 374.08.</p>
<p>68</p>	<p>(2-(4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilsolfonammido)acetammide) (Si veda la nota d)</p>	<p>2-(4-etinilfenilsolfonammido)acetammide (500 mg, 0,0021 mol, Intermedio 65)</p>	<p>1-(azidometil)-4-fluorobenzene (317 mg, 0,0021 mol, Intermedio 54)</p>	<p>Resa: 8,5%, sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.05-7.99 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 3H), 7.05 (br s, 1H), 6.89 (br s, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.38 (s, 2H). MS <i>m/z</i> [M-H]⁻ = 388.12</p>
<p>69</p>	<p>(2-(4-(1-((4,4-difluorocicloesil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)fenilsolfonammido)acetammide) (Si veda la nota e)</p>	<p>2-(4-etinilfenilsolfonammido)acetammide (400 mg, 0,0016 mol, Intermedio 65)</p>	<p>4-(azidometil)-1,1-difluorocicloesano (294 mg, 0,0016 mol, Intermedio 59)</p>	<p>Resa: 2,8%, sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (br s, 1H), 7.24 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 3.39 (s, 2H), 2.10-1.96 (m, 3H), 1.89-1.61 (m, 4H), 1.36-1.21 (m, 2H).</p>

				MS m/z $[M+H]^+ =$ 414.1.
--	--	--	--	--------------------------------

Tabella 5

- a) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash usando il 2% di metanolo in diclorometano.
- b) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash usando il 5% di metanolo in diclorometano.
- c) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash usando il 10% di metanolo in diclorometano. Infine, il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa usando HPLC preparativa colonna Kromasil Phenyl (25x150 mm, 10 μ , Portata: 30 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/20, 1/20, 8,5/53,3, 9/100, 11,5/100, 12/20, 14/20
- d) Il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa colonna Kromasil C18 (25x150 mm, 10 μ Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/37, 7/37, 7.5/100, 9/100, 9.5/37
- e) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash usando il 5% di metanolo in diclorometano. Infine, il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa usando HPLC preparativa colonna Kromasil C18 (25x150 mm, 10 μ , Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 1/10, 10,5/100, 14/100, 14.5/10

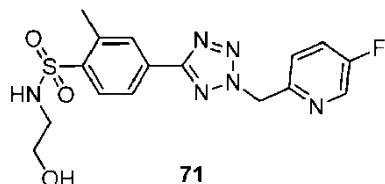
Esempio 70: (R)-4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 1-(azidometil)-4-fluorobenzene (45 mg, 0,420 mmol, **Intermedio 54**) e (R)-4-etinil-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (50 mg, 0,209 mmol, **Intermedio 68**) in Etanolo (1 mL)/ Acqua (1 mL) 1:1, sono stati aggiunti ciascuno in una porzione CuSO₄ (6 mg, 0,042 mmol) e ascorbato di sodio (24 mg, 0,126 mmol). La sospensione risultante è stata agitata a temperatura ambiente per 16 ore. La miscela risultante è stata divisa tra acqua (30 mL) e EtOAc (50 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con EtOAc (2x50mL). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati (MgSO₄), filtrati e concentrati ottenendo (R)-4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide (54 mg, 0,138 mmol, 66,2%) come sostanza solida

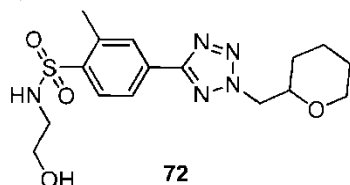
bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.78 (s, 1H), 8.06-8.02 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.60 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 4.69 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 2.71-2.58 (m, 2H), 0.97 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391.2$.

Esempio 71: (4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metilbenzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-2-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, 0,882 mmol, **Intermedio 79**) in acetonitrile (5 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,46 mL, 2,64 mmol, *fonte commerciale: Vinsa*) a 26°C seguita dall'aggiunta di 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (192,6 mg, 1,32 mmol, **Intermedio 9**). La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (50 mL) e lavata con acqua (20 mL). Lo strato organico è stato separato, anidrificato su Na_2SO_4 anidro e filtrato. Il solvente è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metilbenzensolfonammide (89 mg, 25,4%) come sostanza solida giallo chiaro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.53 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.07-7.97 (m, 3H), 7.84-7.75 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.16 (s, 2H), 4.63 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.33 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.86 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.06$.

Esempio 72: N-(2-idrossietil)-2-metil-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-2-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide (350 mg, 1,23 mmol, **Intermedio 79**) in acetonitrile (7,0 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (1,07 mL, 6,17 mmol, *fonte commerciale: Vinsa*), seguita dall'aggiunta di 2-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (663 mg, 3,70 mmol, *fonte commerciale: Sigma-Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (100 mL) e lavata con acqua (20 mL). Lo strato organico è stato separato, anidrificato su Na₂SO₄ anidro e filtrato. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-(2-idrossietil)-2-metil-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide che è stato sottoposto per la separazione chirale SFC.

Condizioni di SFC:

Colonna/dimensioni: Chiralcel OJ-H (21x250 mm), 5μ

% CO₂: 90,0%

% Co solvente: 10,0% (100% MeOH)

Portata totale: 60,0g/min

Pressione posteriore: 90,0 bar

UV: 254 nm

Tempo di impilaggio: 4,3min

Carico/Iniezione: 3,7 mg

Le frazioni SFC raccolte sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo Isomero 1 (21 mg) come gomma gialla e un'altra frazione (25 mg).

Isomero 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09-7.97 (m, 3H), 7.79 (br s, 1H), 4.79-4.72 (m, 2H), 4.64 (br s, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.29-3.27 (m, 1H), 2.89-2.85 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.85-1.68 (m, 2H), 1.56-1.31 (m, 4H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 380.14. ee% = 98.30%.

L'altra frazione (25 mg) è stata sottoposta nuovamente per SFC chirale ottenendo Isomero 2 (12 mg) come

gomma giallo chiaro.

Condizioni di SFC:

Colonna/dimensioni: Chiralcel OJ-H (21x250 mm), 5 μ

% CO₂: 80,0%

% Co solvente: 20,0% (100% MeOH)

Portata totale: 60,0g/min

Pressione posteriore: 90,0 bar

UV: 254 nm

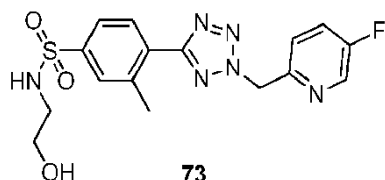
Tempo di impilaggio: 2,0 min

Carico/Iniezione: 0,78 mg

Isomero 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16-7.98 (m, 3H), 7.82 (br s, 1H), 4.82-4.76 (m, 2H), 4.68 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.28-3.23 (m, 1H), 2.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 1H), 1.55-1.38 (m, 4H), 1.28-1.23 (m, 1H). MS m/z [M-H]⁻ = 380.05. ee% = 97.41%.

La configurazione assoluta non è stata determinata.

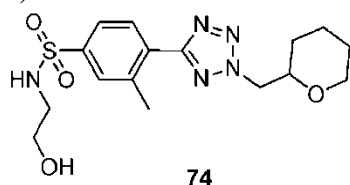
Esempio 73: (4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-3-metilbenzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (0,6 g, 2,11 mmol, **Intermedio 83**) in acetonitrile (10 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,9 mL, 5,27 mmol, *fonte commerciale: Vinsa*) a 26°C seguita dall'aggiunta di 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (0,43 g, 1,56 mmol, **Intermedio 9**). La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata diluita con acetato di etile (250 mL), lavata con acqua (2x100 mL) e soluzione salina (100 mL). Lo strato

organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC prep (Condizioni di HPLC Prep: Colonna XBridge C18 (250x19)mm, 5 μ ; Fase mobile A: bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, Fase mobile B: Acetonitrile; Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 1/10, 10/30, 12.8/100, 17.8/100, 18/30, 21/30; Portata: 16 mL/min.; Temperatura: ambiente). Le frazioni pure sono state raccolte, liofilizzate e triturate con pentano ottenendo 4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-3-metossibenzosulfonammide (145 mg, 34,7%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56-8.53 (m, 1H), 8.14-8.10 (m, 1H), 7.86-7.75 (m, 3H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.0 (br s, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.69-4.63 (m, 1H), 3.38 (q, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 391.17.

Esempio 74: N-(2-idrossietil)-3-metil-4-(2-((tetraidro-2H-pirano-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzosulfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-3-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzosulfonammide (1,0 g, 3,32 mmol, **Intermedio 83**) in *N,N*-dimetilformammide (10,0 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (0,97 g, 7,04 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguito dall'aggiunta di 2-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (0,75 g, 4,22 mmol, *fonte commerciale: Sigma-Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C per 12 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e spenta con acqua ghiacciata (100 mL). La miscela è stata lavata con acqua (3x100 mL) e soluzione salina (50 mL). L'estratto organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con il 2% di metanolo in DCM. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo un prodotto che è stato ulteriormente purificato mediante HPLC prep colonna YMC Triat C18 (25x150 mm, 10 μ Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/25, 1/25, 10/65, 105/100, 12/100, 12.5/25, 15/25; temperatura:

ambiente). Le frazioni pure sono state raccolte e liofilizzate ottenendo N-(2-idrossietil)-3-metil-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide che è stato sottoposto nella separazione chirale SFC.

Condizioni di SFC:

Colonna/dimensioni: Lux Cellulose-2 (30x250 mm), 5 μ

% CO₂: 60,0%

% Co solvente: 40,0% (100% MeOH)

Portata totale: 60,0g/min

Pressione posteriore: 100,0 bar

UV: 214 nm

Tempo di impilaggio: 3,5min

Carico/Iniezione: 10,0 mg

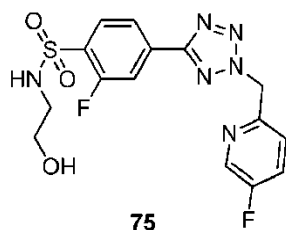
Le frazioni SFC raccolte sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo:

Isomero 1: (33mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 4.83-4.79 (m, 2H), 4.71 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.84-3.79 (m, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 1H), 2.84 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.56-1.35 (m, 4H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 380,21. ee% = 99,80%

Isomero 2: (33mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16-8.12 (m, 1H), 7.84-7.77 (m, 2H), 7.70-7.65 (m, 1H), 4.81-4.78 (m, 2H), 4.68-4.64 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.85-1.71 (m, 2H), 1.60-1.37 (m, 4H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 380.14. ee% = 94.23%

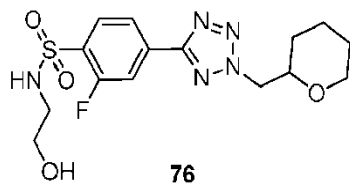
La loro configurazione assoluta non è stata determinata.

Esempio 75: 2-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide (300 mg, 1,044 mmol, **Intermedio 87**) in acetonitrile, è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,54 mL, 3,13 mmol, *fonte commerciale: Vinsa*) a 26°C seguita dall'aggiunta di 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (228 mg, 1,56 mmol, **Intermedio 9**). La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e divisa tra acetato di etile (100 mL) e acqua (20 mL). Lo strato organico è stato separato, anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,3% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzonsolfonammide (145 mg, 34,7%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.06-7.97 (m, 4H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.65 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.41-3.36 (m, 2H), 2.99-2.94 (m, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 397.06.

Esempio 76: 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide:



Ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide (400 mg, 1,392 mmol, **Intermedio 87**) in acetonitrile (8,0 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (1,21 mL, 6,96 mmol, *fonte commerciale: Vinsa*), seguita dall'aggiunta di 2-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (747 mg, 4,17 mmol, *fonte commerciale: Sigma-Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 25°C e diluita con acetato di etile (100 mL) e lavata con acqua (20 mL).

La fase organica è stata separata, anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide che è stato sottoposto per la separazione chirale SFC.

Condizioni di SFC: Colonna/dimensioni

Lux Cellulose-2 (30x250 mm), 5 μ

% CO₂: 65,0%

% Co solvente: 35,0% (100% MeOH)

Portata totale: 60,0g/min

Pressione posteriore: 90,0 bar

UV: 254 nm

Tempo di impilaggio: 3,5min

Carico/Iniezione: 13,0 mg

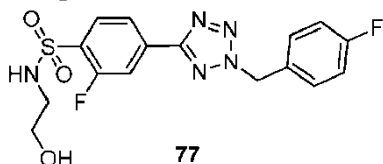
Le frazioni SFC raccolte sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo:

Isomero 1: (32mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07-7.97 (m, 4H), 4.83-4.78 (m, 2H), 4.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.39 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.85-1.70 (m, 2H), 1.53-1.31 (m, 4H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 384.24. ee% = 99.45%

Isomero 2: (50mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08-7.96 (m, 4H), 4.84-4.78 (m, 2H), 4.66 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.88-1.67 (m, 2H), 1.56-1.33 (m, 4H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 384.17. ee% = 96.16%

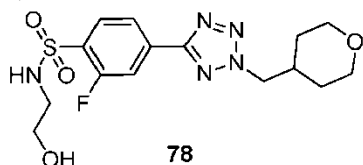
La loro configurazione assoluta non è stata determinata.

Esempio 77: 2-fluoro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, 0,871 mmol, **Intermedio 87**) in acetonitrile (5 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,3 mL, 1,742 mmol, *fonte commerciale: Finar*) seguita dall'aggiunta di 1-(bromometil)-4-fluorobenzene (0,16 g, 0,871 mmol, *fonte commerciale: Alfa*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e divisa tra acetato di etile (80 mL) e acqua (20 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile (2x30 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (50 mL), anidrificati su Na₂SO₄ anidro e filtrati. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-fluoro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (137 mg, 38%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02-7.97 (m, 4H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.66-4.64 (m, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 396.04

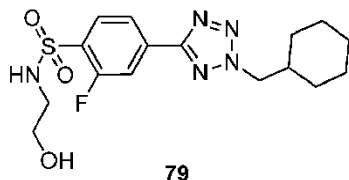
Esempio 78: 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, 0,871 mmol, **Intermedio 87**) in acetonitrile (5 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,3 mL, 1,742 mmol, *fonte commerciale: Finar*), seguita dall'aggiunta di 4-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (0,15 g, 0,871 mmol, *fonte commerciale: Apollo Scientific*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e divisa tra acetato di etile (100 mL) e acqua (30 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile (2x40 mL). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati su Na₂SO₄ anidro e filtrati. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-fluoro-N-(2-

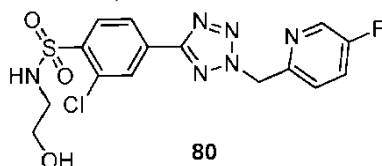
idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (71 mg, 21%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06-7.97 (m, 4H), 4.72-4.70 (m, 2H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.86-3.83 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.00-2.94 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.52-1.45 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 386.10$

Esempio 79: 4-(2-(cicloesilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-2-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, 0,871 mmol, **Intermedio 87**) in acetonitrile (5 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,3 mL, 1,742 mmol, *fonte commerciale: Finar*) seguita dall'aggiunta di (bromometil)cicloesano (0,153 g, 0,871 mmol, *fonte commerciale: Apollo Scientific*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e divisa tra acetato di etile (100 mL) e acqua (30 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile (2x30 mL). Gli strati organici combinati sono stati lavati con soluzione salina (50 mL), anidrificati su Na_2SO_4 anidro e filtrati. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-(cicloesilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-2-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (38 mg, 11%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07-7.97 (m, 4H), 4.68-4.62 (m, 3H), 3.41-3.37 (m, 2H), 3.01-2.94 (m, 2H), 2.07-1.06 (m, 1H), 1.72-1.54 (m, 5H), 1.28-1.00 (m, 5H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 384.10$

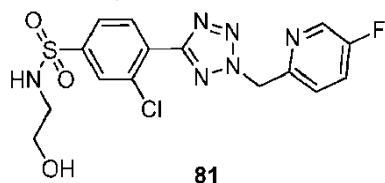
Esempio 80: 2-cloro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2-cloro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (300 mg, 0,990 mmol,

Intermedio 91) in acetonitrile (6 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,34 mL, 1,98 mmol, *fonte commerciale: Finar*) a 26°C seguita dall'aggiunta di 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (0,172 g, 1,188 mmol, **Intermedio 9**). La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e l'acetonitrile è stato fatto evaporare. Il prodotto grezzo è stato diluito con acetato di etile (100 mL) e lavato con (3x50 mL) e successivamente con soluzione salina (50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro e filtrato. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-cloro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (208 mg, 50,8%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54-8.53 (m, 1H), 8.20-8.18 (m, 1H), 8.16-8.13 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.66-4.63 (t, 1H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.96-2.92 (m, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 412.98

Esempio 81: 3-cloro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 3-cloro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (800 mg (grezza, purezza 37%), 0,977 mmol, **Intermedio 95**) in acetonitrile (5,9 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,34 mL, 1,95 mmol, *fonte commerciale: Finar*) a 26°C seguita dall'aggiunta di 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (0,169 g, 1,172 mmol, **Intermedio 9**). La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 28°C e diluita con acetato di etile (80 mL). Il prodotto grezzo è stato lavato con acqua (2x40 mL) e successivamente con soluzione salina (40 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro e filtrato. Il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1% di

metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta. Il composto solido ottenuto è stato ulteriormente purificato mediante HPLC prep ottenendo, dopo la liofilizzazione, 3-cloro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (22 mg, 5,4%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.20 (s, 2H), 4.71-4.68 (m, 1H), 3.41-3.37 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 412.98$

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: colonna Kromasil C18 (25x150 mm, 10 μ)

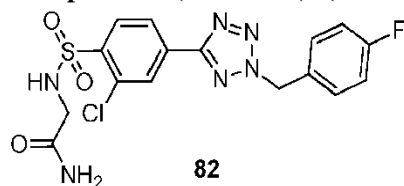
Fase mobile: A: H_2O (NH_4HCO_3 10mM) B: ACN/MeCN

Metodo (tempo in min/% di B): 0/20, 1/20, 10/50, 10.5/100, 13/100, 13.1/20

Portata: 25 mL/min

Temperatura: ambiente

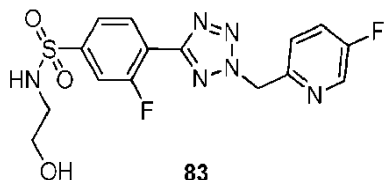
Esempio 82: 2-(2-cloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonamido)acetammide:



Ad una soluzione di *tert*-butil (2-ammino-2-ossietil)((2-cloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (440 mg, 0,838 mmol, **Intermedio 99**) in 1,4-diossano (4,4 mL), è stato aggiunto HCl 4M in 1,4-diossano (4,4 mL) a 26°C. La miscela di reazione risultante è stata agitata a 26°C per 3 ore. Al termine, la reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta ottenendo il prodotto grezzo che è stato disciolto con acqua (30 mL). Successivamente, è stata basificata con soluzione satura di NaHCO_3 (20 mL) ed estratta con EtOAc (3x30 mL). Gli strati organici sono stati anidrificati su Na_2SO_4 e filtrati. Il solvente era stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 2% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-(2-cloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-

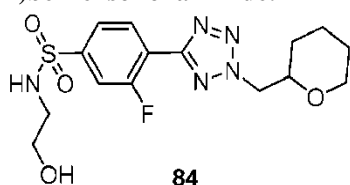
il)benzonsolfonammido)acetammide (140 mg, 37%) come sostanza solida biancastra. MS m/z $[M-H]^- = 422.91$.

Esempio 83: **3-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzonsolfonammide:**



Ad una soluzione di 3-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide (250 mg, 0,87 mmol, **Intermedio 103**) in acetonitrile (5,0 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,53 mL, 3,04 mmol, *fonte commerciale: Vinsa*) a 26°C seguita dall'aggiunta di 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (190 mg, 1,30 mmol, **Intermedio 9**). La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (40 mL) e lavata con acqua (40 mL). La fase organica è stata separata, anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 3-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzonsolfonammide (160 mg, 45,7%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55-8.53 (m, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 7.91-7.80 (m, 4H), 7.67-7.62 (m, 1H), 6.20-6.18 (m, 2H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.38 (q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H). MS m/z $[M+H]^+ = 397.12$.

Esempio 84: **3-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide:**



Ad una soluzione di 3-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzonsolfonammide (200 mg, 0,696 mmol, **Intermedio 103**) in acetonitrile (4,0 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,6 mL, 3,48 mmol, *fonte commerciale: Vinsa*), seguita dall'aggiunta di 2-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (373 mg, 2,08 mmol, *fonte*

commerciale: Sigma-Aldrich) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (50 mL) e lavata con acqua (15 mL). Le fasi organiche sono state combinate, anidificate su Na₂SO₄ anidro, filtrate e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 3-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide che è stato sottoposto per la separazione chirale SFC.

Condizioni di SFC: Colonna/dimensioni

Lux Cellulose-2 (4.6*250mm), 5μ

% CO₂: 60,0%

% Co solvente: 40,0% (100% MeOH)

Portata totale: 60,0g/min

Pressione posteriore: 100,0 bar

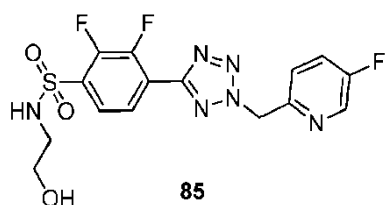
Le frazioni SFC raccolte sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo:

Isomero 1: (22mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.88 (br s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.84 - 4.78 (m, 2H), 4.71 - 4.67 (m, 1H), 3.94 - 3.89 (m, 1H), 3.83 - 3.78 (m, 1H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 3.28 - 3.24 (m, 1H), 2.89 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.86 - 1.80 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.53 - 1.29 (m, 4H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 384.17. ee% = 99.11%

Isomero 2: (16mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.85 - 4.79 (m, 2H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.38 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.27 - 3.23 (m, 1H), 2.88 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.30 (m, 4H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 384.17. ee% = 97.35%

La loro configurazione assoluta non è stata determinata.

Esempio 85: 2,3-difluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg, 0,819 mmol, **Intermedio 107**) in acetonitrile (5 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,42 mL, 2,458 mmol, *fonte commerciale: Vinsa*) a 26°C, seguita dall'aggiunta di 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (154 mg, 1,06 mmol, **Intermedio 9**). La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (60 mL) e acqua (10 mL). La fase organica è stata lavata con acqua (2x30 mL), soluzione salina (2x30 mL), anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC prep. Le frazioni pure sono state liofilizzate ottenendo 2,3-difluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (196 mg, 57%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.52-8.49 (m, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 1H), 7.84-7.79 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.19 (s, 2H), 4.64-4.60 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.01-2.96 (m, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 412.94.

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: YMC C8 (150x19) mm, 10u

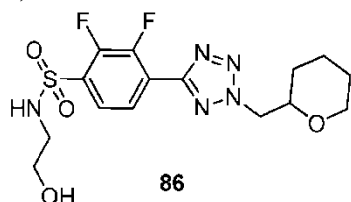
Fase mobile: A-bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, B-acetonitrile

Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 1/20, 8/55

Portata: 30ml/min

Temperatura: ambiente

Esempio 86: 2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (450 mg, 1,47 mmol, **Intermedio 107**) in acetonitrile (9,0 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (1,28 mL, 7,37 mmol, *fonte commerciale: Vinsa*), seguita dall'aggiunta di 2-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (525 mg, 2,95 mmol, *fonte commerciale: Sigma-Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (100 mL) e lavata con acqua (20 mL). Le fasi organiche sono state separate, anidificate su Na₂SO₄ anidro, filtrate e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide che è stato sottoposto per la separazione chirale SFC.

Condizioni di SFC: Colonna/dimensioni

Lux Cellulose-2 (30x250 mm), 5μ

% CO₂: 60,0%

% Co solvente: 40,0% (100% MeOH)

Portata totale: 90,0g/min

Pressione posteriore: 90,0 bar

UV: 254 nm

Tempo di impilaggio: 4,0min

Carico/Iniezione: 3,0 mg

Le frazioni SFC raccolte sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo:

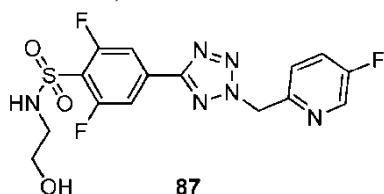
Isomero 1: (26mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (br s, 1H), 8.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.88-4.80 (m, 2H), 4.64 (br s, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.03-2.94 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.57-1.37 (m, 4H), 1.25-1.20 (m, 1H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 404.18. ee% = 99.48%.

Isomero 2: (22mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (br s, 1H), 8.05 (t, *J*

= 6.8 Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 4.88-4.79 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.96-3.88 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.04-2.95 (m, 2H), 1.87-1.70 (m, 2H), 1.56-1.32 (m, 4H), 1.27-1.21 (m, 1H). MS m/z $[M+H]^+$ = 404.18. ee% = 97.96%.

La loro configurazione assoluta non è stata determinata.

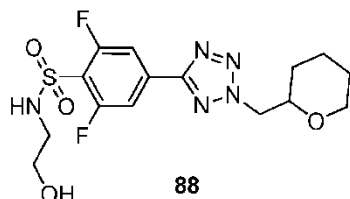
Esempio 87: **2,6-difluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:**



Ad una soluzione di 2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (300 mg, 0,983 mmol, **Intermedio 111**) in acetonitrile (6,0 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,51 mL, 2,95 mmol, *fonte commerciale: Vinsa*) a 26°C, seguita dall'aggiunta di 2-(clorometil)-5-fluoropiridina (185 mg, 1,27 mmol, **Intermedio 9**). La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (100 mL) e acqua (20 mL). La fase organica è stata separata, anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con il 15% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta. Il composto solido ottenuto è stato ulteriormente purificato mediante HPLC prep (colonna Kromasil phenyl (25x150 mm, 10μ Portata: 25 mL/min) Fase mobile: A: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN; Metodo (tempo in min/% di B): 0/30, 1/30, 8/50, 10/50, 10.2/100, 12/100, 12.1/30, 14/30; temperatura: ambiente). Le frazioni pure sono state liofilizzate ottenendo 2,6-difluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (45 mg, 10%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.52 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.85-7.81 (m, 3H), 7.69-7.63 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 4.61 (br s, 1H), 3.41-3.39 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H). MS m/z $[M-H]^- = 413.01$.

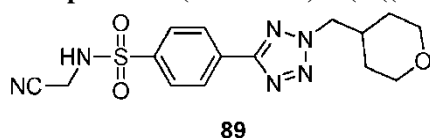
Esempio 88: **(R)-2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-**

il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (700 mg, 2,295 mmol, **Intermedio 111**) in acetonitrile (14,0 mL), è stata aggiunta N,N-diisopropiletilammina (2 mL, 11,475 mmol, fonte commerciale: Vinsa), seguita dall'aggiunta di 2-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (817 mg, 4,59 mmol, fonte commerciale: Aldrich) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (50 mL) e acqua (10 mL). La fase organica è stata separata, anidrificata su Na₂SO₄ anidro, filtrata e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta. Il composto solido ottenuto è stato ulteriormente purificato mediante HPLC prep (colonna Lux Chiral Cellulose (30x250 mm, 5µ), %CO₂: 60. % del co-solvente: 40%(100% Metanolo); Portata totale: 90 g/min, pressione posteriore: 90,0 bar, UV: 254 nm, Tempo di impilaggio: 4,2 min, Carico/Iniezione: 13 mg). Le frazioni pure sono state fatte evaporare sotto pressione ridotta ottenendo un singolo enantiomero noto 2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (5 mg) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86-7.84 (m, 2H), 4.82-4.79 (m, 2H), 4.66 (t, J=5.5 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.10-2.99 (m, 2H), 1.83 -1.24 (m, 8H). MS m/z [M-H]⁻ = 402.05, Purezza chirale ee= 99.4%.

Esempio 89: N-(cianometil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di terz-butil (cianometil)((4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (400 mg, 0,865 mmol, **Intermedio 113**) in DCM (10 mL), è stato aggiunto acido

trifluoroacetico (4,0 mL, *fonte commerciale: Avra*) a 0°C. Successivamente, si è lasciato che la miscela di reazione raggiungesse 26°C e si è agitato a 26°C per 4 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato HPLC prep.

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: - YMC Trait C18 (150x25) mm, 10u

Fase mobile A: bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, Fase mobile B: -Acetonitrile

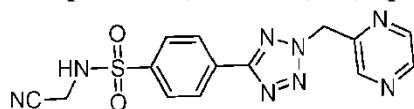
Portata: 25 ml/min.

Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 1/10, 10/60, 11/100

Temperatura: ambiente

Le frazioni pure sono state liofilizzate ottenendo N-(cianometil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (46 mg, 15%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.53 (br s, 1H), 8.29 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 8.02 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.71 (d, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 2.35-2.23 (m, 1H), 1.52-1.46 (m, 2H), 1.41-1.29 (m, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 363.10.

Esempio 90: N-(cianometil)-4-(2-(pirazin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:

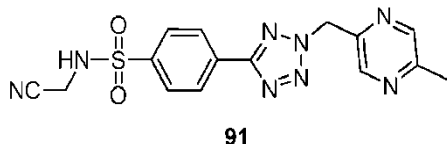


90

La soluzione di 2-(4-(2-(pirazin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il))fenilsolfonammido)acetammide (200 mg, 0,0005 mol, **Intermedio 118**) in cloruro di fosforile (2 mL, *fonte commerciale: Avra*) è stata riscaldata a 100°C e agitato per 2 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C, versata a gocce in soluzione satura di bicarbonato di sodio raffreddata (0°C) (100 mL) ed estratta con acetato di etile (4x30 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 2% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-(cianometil)-4-(2-(pirazin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (32 mg, 17%) come

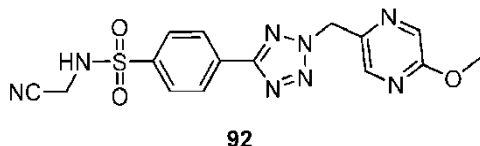
sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.89 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.74-8.66 (m, 2H), 8.64-8.61 (m, 1H), 8.31-8.25 (m, 2H), 8.04-7.98 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 4.15 (s, 2H). MS m/z $[\text{M-H}]^- = 355.12$.

Esempio 91: N-(cianometil)-4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



La soluzione di 2-(4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (220 mg, 0,0005 mol, **Intermedio 121**) in cloruro di fosforile (2,2 mL *fonte commerciale: Avra*) è stata riscaldata a 100°C e agitata per 2 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C , versata a gocce in soluzione satura acquosa di bicarbonato di sodio ghiacciata (0°C) (100 mL) ed estratta con acetato di etile (4x30 mL). La soluzione organica combinata è stata anidrificata su Na_2SO_4 anidro, filtrata e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-(cianometil)-4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (52 mg, 27,5%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.74 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 8.0 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.21 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.49 (s, 3H). MS m/z $[\text{M+H}]^+ = 371.12$.

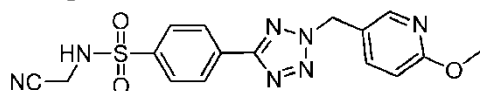
Esempio 92: N-(cianometil)-4-(2-((5-metossipirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



La soluzione di 2-(4-(2-((5-metossipirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammido (250 mg, 0,0006 mol, **Intermedio 123**) in cloruro di fosforile (2,5 mL, *fonte commerciale: Avra*) è stata riscaldata a 100°C e agitata per 2 ore alla stessa temperatura. Al termine, la reazione è stata raffreddata a 26°C e versata lentamente in soluzione satura di bicarbonato di sodio (100 mL) a 0°C . La miscela di reazione risultante è stata estratta con acetato di etile (3x50 mL), anidrificata su Na_2SO_4 anidro, filtrata e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-

200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-(cianometil)-4-(2-((5-metossipirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (35 mg, 14%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.71 (br s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.31-8.24 (m, 3H), 8.04-7.98 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 4.15 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 387.06$.

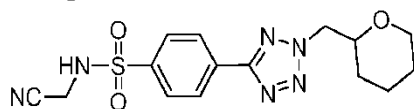
Esempio 93: N-(cianometil)-4-(2-((6-metossipiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



93

Ad una soluzione di *tert*-butil (cianometil)((4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (100 mg, 0,206 mmol, **Intermedio 125**) in DCM (10 mL), è stato aggiunto acido trifluoroacetico (1,0 mL, *fonte commerciale: Advent*) e agitato a 26°C per 4 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato HPLC prep (Condizioni di Prep -HPLC: Colonna: XBridge C18 (150x19) mm, 5 μ ; Fase mobile A: bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, Fase mobile B: Acetonitrile, Portata: 16ml/min, Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 1/10, 13/50, 16.8/50, 17/100, 21.8/100, 22/10, 25/10; Temperatura: ambiente). Le frazioni pure sono state raccolte e liofilizzate ottenendo N-(cianometil)-4-(2-((6-metossipiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (15 mg, 19%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.46 (br s, 1H), 8.35-8.38 (m, 1H), 8.25-8.28 (m, 2H), 7.99-8.02 (m, 2H), 7.79-7.83 (m, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.00 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}-\text{H}]^- = 384.1$

Esempio 94: N-(cianometil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



94

Ad una soluzione di *tert*-butil (cianometil)((4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonil)carbammato (1,0 g, 2,162 mmol, **Intermedio 127**) in DCM (20 mL), è stato aggiunto acido trifluoroacetico (10,0 mL, *fonte commerciale: Advent*), e la miscela è stata agitata a 26°C per 4 ore. Al termine,

la miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta ottenendo N-(cianometil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1,1 g, grezza). Due lotti grezzi (1,4 g e 300 mg) sono stati mescolati e essiccati sottovuoto ottenendo un prodotto grezzo combinato (1,4 g) che è stato purificato mediante HPLC prep (Condizioni di HPLC prep: Colonna Kromasil C18 (150x25)mm 10 μ ; Fase mobile A: 10 mM Bicarbonato di ammonio (Acq) Fase mobile B: Acetonitrile; Metodo (tempo in min/% di B): 0/30, 1/30, 10/70, 10.5/100, 12/100, 12.5/30, 15/30; Portata: 25 mL/min,; temperatura: ambiente). Le frazioni pure sono state raccolte e liofilizzate per 16 ore ottenendo N-(cianometil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (250 mg) che è stato sottoposto per la SFC prep.

Condizioni di SFC:

Colonna/dimensioni: Chiralpak AD-H (4,6x250 mm), 5 μ

% CO₂: 60,0%

% Co solvente: 40,0% (100% MeOH)

Portata totale: 4,0g/min

Pressione posteriore: 90,0 bar

UV: 254 nm

Tempo di impilaggio: 10,0 min

Carico/Iniezione: 8,5 mg

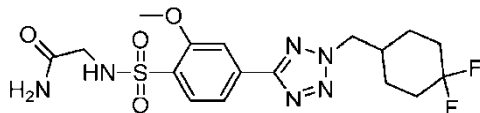
Le frazioni SFC raccolte sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo **Isomero 1** (90 mg) come sostanza solida biancastra e **Isomero 2** (24 mg) come sostanza solida biancastra.

Isomero 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = ppm 8.76 (br s, 1H), 8.32 - 8.25 (m, 2H), 8.04 - 8.00 (m, 2H), 4.85 - 4.76 (m, 2H), 4.1 (s, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.54 - 1.38 (m, 4H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 361.11, Purezza chirale ee= 99.82%.

Isomero 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = ppm 8.81 (br s, 1H), 8.25 (d, *J*=8.55 Hz, 2H), 7.98 (d, *J*=8.55 Hz, 2H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.94 - 3.88 (m, 1H), 3.84 - 3.77 (m, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 1H), 1.87 - 1.71 (m, 2H), 1.57 - 1.36 (m, 4H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 361.03, Purezza chirale ee = 99.82%.

La loro configurazione assoluta non è stata determinata.

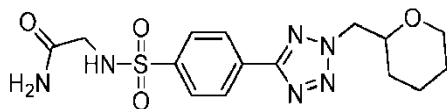
Esempio 95: 2-((4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfamide)acetammide



95

Ad una soluzione di *tert*-butil (2-ammino-2-ossoetil)((4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato (210 mg, 0,270 mmol, **Intermedio 129**) in diclorometano (5 mL), è stato aggiunto acido 2,2,2-trifluoroacetico (97 μ L, 1,350 mmol) a gocce a 0°C sotto azoto. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Ulteriore acido 2,2,2-trifluoroacetico (97 μ L, 1,350 mmol) è stato aggiunto a gocce a 0°C sotto azoto e la miscela è stata agitata a temperatura ambiente per una notte. Il prodotto grezzo è stato diluito con acqua ed estratto con DCM due volte. Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ anidro, filtrato e il filtrato è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (gel di silice; MeOH/CH₂Cl₂ da 0/100 a 20/80). Le frazioni sono state raccolte e concentrate sottovuoto ottenendo 2-((4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfamide)acetammide (20 mg, 16,7%) come sostanza solida bianca. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90 (m, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.42 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 2.26-1.65 (m, 7H), 1.34 (m, 2H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 445.3.

Esempio 96: 2-((4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonammido)acetammide:

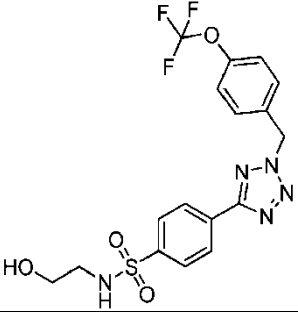


96

N-etil-*N*-isopropilpropan-2-ammina (371 μ L 2,126 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) è stata aggiunta ad una soluzione agitata di 2-((4-(2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonammido)acetammide (200 mg, 0,709 mmol, **Intermedio 25'**) in *N,N*-dimetilformammide (4 mL). La miscela è stata riscaldata a 70°C, e successivamente è stato aggiunto 2-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (91 μ L, 0,709 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) e la miscela di reazione è stata agitata a 70°C durante il weekend. La miscela di reazione è stata concentrata sotto pressione ridotta e il

prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia flash su colonna (silice; MeOH/CH₂Cl₂ da 0/100 a 10/90). Le frazioni sono state concentrate sottovuoto ottenendo 2-((4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonammido)acetammide. Per rimuovere le impurità minime, la sostanza solida è stata tritata in Et₂O e filtrata. Successivamente, è stata disciolta in DCM e lavata con acqua (due volte). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄ e concentrato sotto pressione ridotta ottenendo 2-((4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonammido)acetammide (26 mg, 9,6 %) come sostanza solida giallastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.29 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 4.83-4.75 (m, 2H), 3.95-3.89 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 1.83-1.72 (m, 2H), 1.54-1.31 (m, 4H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 381.2.

Gli **Esempi 97-100** sono stati preparati mediante metodi analoghi a quelli descritti nell'**Esempio 18**, sostituendo i reagenti alchilanti e le condizioni di base con quelli indicati nella Tabella 6. Il metodo usato per la purificazione è indicato nelle note.

Es.	Struttura	Condizioni	Agente alchilante & condizioni	Resa & dati fisici
97	 <p>N-(2-idrossietil)-4-(2-(4-trifluorometossi)benzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (Si veda la nota a, successivamente la b)</p>	DIPEA (3 eq, 389 μl, 2,233 mmol) / Intermedio 17'	1-(bromometil)-4-(trifluorometossi)benzene (2 eq, 238 μl, 1,486 mmol, <i>fonte commerciale: Aldrich</i>); agitato a temperatura ambiente per 16 ore, successivamente a 50°C per 2 ore.	Resa: 53,7%, sostanza solida bianca. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.25 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.78 (br s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 6.10 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H). MS <i>m/z</i> [M-H] ⁻ = 442.1.
98		DIPEA (3 eq, 389	1-(clorometil)-4-	Resa: 42%,

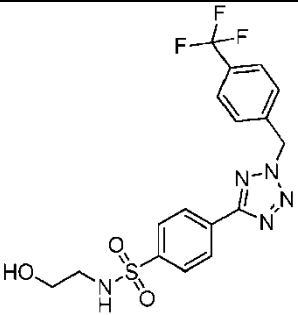
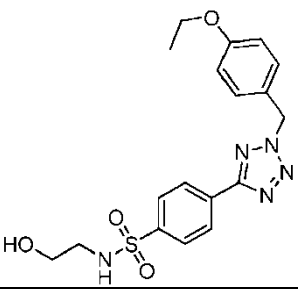
		<p>μl, 2,233 mmol) / Intermedio 17'</p>	<p>(trifluorometil)benzene (2 eq, 220 μl, 1,486 mmol, <i>fonte commerciale: Aldrich</i>); agitato a temperatura ambiente per una notte, successivamente a 50°C per 2 ore.</p>	<p>sostanza solida bianca. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.79 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 6.19 (s, 2H), 4.69 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.85-2.80 (m, 2H). MS m/z [M-H] = 426.1</p>
	<p>N-(2-idrossietil)-4-(2-(4-trifluorometil)benzil-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide</p> <p>(Si veda la nota a)</p>			
99		<p>DIPEA (2,8 eq, 363 μl, 2,079 mmol) / Intermedio 17'</p>	<p>4-etossibenzilmetan solfonato (1,5 eq, 257 mg, 1,114 mmol, Intermedio 130); agitato a temperatura ambiente per una notte</p>	<p>Resa: 13%, sostanza solida bianca. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (m, 2H), 7.96 (m, 2H), 7.77 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.01 (q, $J=7$ Hz, 2H), 3.36 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.83 (q; $J=6.2$ Hz, 2H), 1.30 (t, $J=6.9$ Hz, 3H). MS m/z [M+H]$^+$=404.2</p>
	<p>4-(2-(4-etossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide</p> <p>(Si vedano le note b,d))</p>			

Tabella 6

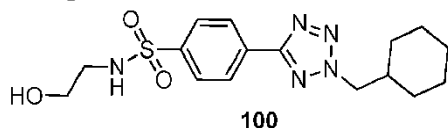
h) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc-cicloesano da 0/100 a 100/0.

i) Il residuo è stato purificato mediante cromatografia flash EtOAc-cicloesano da 0/100 a 50/50

j) La sostanza solida ottenuta è stata lavata in Et₂O e filtrata ottenendo il prodotto finale.

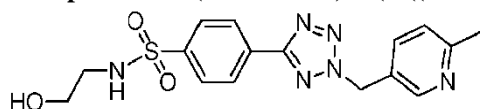
k) Infine, il residuo è stato purificato mediante HPLC preparativa usando la colonna X-Bridge (19x150 mm) gradiente lineare 50-100% ACN/H₂O (NH₄HCO₃ 10mM)

Esempio 100: 4-(2-(cicloesilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 0,743 mmol, **Intermedio 17**) in *N,N*-dimetilformammide (DMF) (10,0 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (205 mg, 1,48 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguito dall'aggiunta di (bromometil)cicloesano (158 mg, 0,89 mmol, *fonte commerciale: Sigma-Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 3% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-(cicloesilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (50 mg, 18%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.24 (m, 2H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.74 (br s, 1H), 4.69-4.61 (m, 3H), 3.37 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.07-1.97 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 5H), 1.27-1.05 (m, 5H). MS m/z [M+H]⁺ = 366.18.

Esempio 101: N-(2-idrossietil)-4-(2-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



101

Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 0,743 mmol, **Intermedio 17**) in *N,N*-dimetilformammide (DMF) (10,0 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (205 mg, 1,48 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguito dall'aggiunta di 5-(clorometil)-2-metilpiridina (126 mg, 0,89 mmol, *fonte commerciale: AstaTech*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per 4 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo un lotto, che è stato purificato mediante HPLC prep.

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: Kromasil C18 (150x25)mm, 10μ

Fase mobile: A-bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, B-acetonitrile

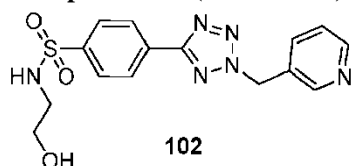
Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 1/10, 10/40, 10.5/100, 13/100, 13.5/10

Portata: 25 mL/min

Temperatura: ambiente

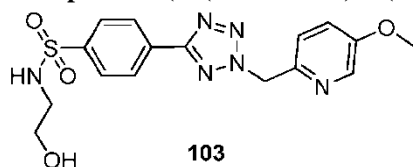
Le frazioni pure sono state liofilizzate ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(2-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (100 mg, 36%) come sostanza solida bianca. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.25-8.23 (m, 2H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 4.66 (br s, 1H), 3.36 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375.12$.

Esempio 102: N-(2-idrossietil)-4-(2-piridin-3-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 0,743 mmol, **Intermedio 17**) in acetonitrile (10,0 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (191 mg, 1,478 mmol, *fonte commerciale: Avra*) seguita dall'aggiunta di 3-(clorometil)piridina cloridrato (146 mg, 0,89 mmol, *fonte commerciale: Combi-Blocks*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (65 mg, 24%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.73 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J = 1.6$ Hz, 4.7 Hz, 1H), 8.27-8.23 (m, 2H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 4.8, 7.9 Hz, 1H), 6.12 (s, 2H), 4.69 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 2H), 2.83 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 361.12$.

Esempio 103: (N-(2-idrossietil)-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1) (200 mg, 0,743 mmol,

Intermedio 17) in acetonitrile (10,0 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (205 mg, 0,88 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguito dall'aggiunta di 2-(clorometil)-5-metossipiridina (140 mg, 0,89 mmol, *fonte commerciale: Enamine*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 3% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo un lotto (100 mg, 63%) che è stato sottoposto per la purificazione HPLC prep.

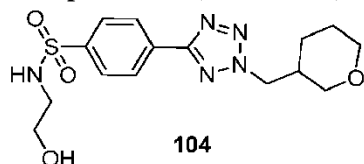
Condizioni di HPLC prep:

Fase mobile A: - bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, Fase mobile B: - Colonna Acetonitrile: - XBridge C18 (150*19) mm, 5u Portata: - 16ml/min, Metodo (t% di B): - 0/10. 1/10, 10/55, 22/100, 22.2/35.5, 25/35.5.

Solubilità: - ACN + THF + ACQUA Temperatura: -Ambiente.

Le frazioni pure sono state liofilizzate ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(2-((5 metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (28 mg, 10%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.26-8.23 (m, 2H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.83-7.79 (m, 2H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.38-3.36 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 2H). MS m/z [M+H]⁺ = 391.12.

Esempio 104: N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 0,743 mmol, **Intermedio 17**) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (205 mg, 1,478 mmol, *fonte commerciale: RCP*) seguito dall'aggiunta di 3-(clorometil)tetraidro-2H-pirano (120 mg, 0,89 mmol, **Intermedio 131**) A 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 100°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 2% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo il composto con purezza mediante

LCMS dell'80% che è stato ulteriormente purificato mediante HPLC prep.

Condizioni HPLC prep:

Colonna: YMC-Triart C8 (150x25) mm, 10u

Fase mobile A: bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, B: Acetonitrile

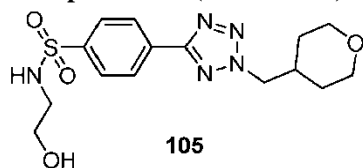
Metodo (tempo in min/% di B): 0/20, 1/20, 10/40, 10.5/100, 15/100, 15.5/20

Portata: 25ml/min

Temperatura: ambiente

Le frazioni pure sono state raccolte e liofilizzate ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (28 mg, 24%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.98 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.75 (br s, 1H), 4.80-4.63 (m, 3H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.26 (br s, 1H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.39-1.28 (m, 1H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 368.18.

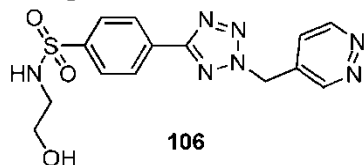
Esempio 105: N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 0,743 mmol, **Intermedio 17**) in *N,N*-dimetilformammide (DMF) (10 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (205 mg, 1,485 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguito dall'aggiunta di 4-(bromometil)tetraidro-2H-pirano (159 mg, 0,88 mmol, *fonte commerciale: Aldrich*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per 8 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (80 mg, 18%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.24 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.79-7.72 (m, 1H), 4.73-4.65 (m, 3H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.38 (q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.29-3.27 (m, 2H), 2.85 (q, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H),

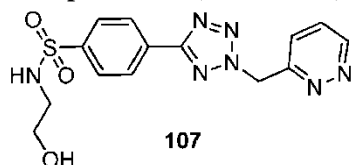
1.52-1.46 (m, 2H), 1.40-1.31 (m, 2H). MS m/z $[M+H]^+$ = 368.12.

Esempio 106: N-(2-idrossietil)-4-(2-piridazin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 0,743 mmol, **Intermedio 17**) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (205 mg, 1,485 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguito dall'aggiunta di 4-(clorometil)pirazina (115 mg, 0,89 mmol, **Intermedio 132**) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 4% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(2-(piridazin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (10 mg, 3,7%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.35-9.32 (m, 1H), 9.28-9.26 (m, 1H), 8.28-8.25 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 6.23-6.21 (m, 2H), 4.68-4.65 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.88-2.81 (m, 2H). MS m/z $[M+H]^+$ = 362.12.

Esempio 107: N-(2-idrossietil)-4-(2-piridazin-3-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (200 mg, 0,743 mmol, **Intermedio 17**) in *N,N*-dimetilformammide (10 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (205 mg, 1,485 mmol, *fonte commerciale: RCP*), seguito dall'aggiunta di 3-(clorometil)pirazina (115 mg, 0,89 mmol, **Intermedio 133**) a 26°C. La miscela di reazione è stata agitata a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo il composto con purezza mediante LCMS

del 77%. Il composto è stato ulteriormente purificato mediante HPLC prep.

Condizioni HPLC prep:

Colonna: Kromasil C18 (150x25) mm, 10 μ

Fase mobile: A-bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, B-Acetonitrile

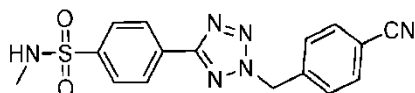
Metodo (tempo in min/% di B): 0/40, 1/40, 10/75, 13/75, 13.2/100, 17/100, 17.2/40, 20/40

Portata: 25 ml/min.

Temperatura: ambiente

Le frazioni pure sono state raccolte e liofilizzate ottenendo N-(2-idrossietil)-4-(2-(piridazin-3-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (66 mg, 24,6%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28-9.23 (m, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.85-7.73 (m, 3H), 6.40 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.40-3.36 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H). MS *m/z* [M-H]⁻ = 360.12.

Esempio 108: 4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-metilbenzensolfonammide:



108

Ad una soluzione di N-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (500 mg, 2,092 mmol, **Intermedio 21**) in *N,N*-dimetilformammide (7 mL), è stato aggiunto carbonato di potassio (577 mg, 4,184 mmol, *fonte commerciale: Avra*), seguito dall'aggiunta di 4-(bromometil)benzonitrile (410 mg, 2,092 mmol, *fonte commerciale: Alfa Aesar*) a 26°C e agitato per 24 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata fatta evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 2% di metanolo in diclorometano e il prodotto ottenuto è stato ulteriormente purificato mediante HPLC prep.

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: Xselect CSH FPhenyl-Exhyl(150x19)mm, 5 μ

Fase mobile: A-bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, B-acetonitrile

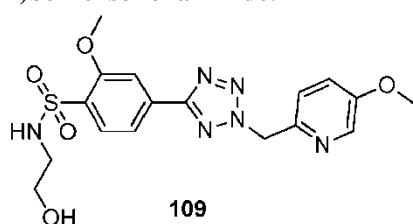
Metodo (tempo in min/% di B): 0/25, 10/55, 10.3/100, 12.7/100, 13/25, 15/25.

Portata: 20 mL/min

Temperatura: ambiente

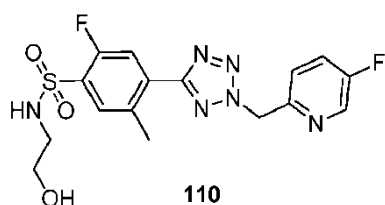
Le frazioni pure sono state concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-metilbenzensolfonammide (170 mg, 22%). $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.3$ Hz, 3H), 6.18 (s, 2H), 2.45 (s, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 355.10$.

Esempio 109: N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide:



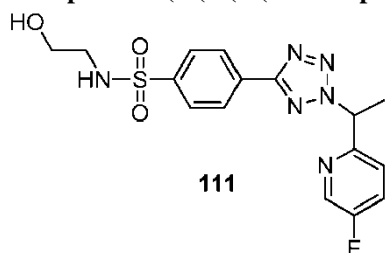
Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-2 metossi-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (380 mg, 0,0012 mol, **Intermedio 33**) in acetonitrile (7,6 mL), è stata aggiunta *N,N*-diisopropiletilammina (0,79 mL, 0,0048 mol, *fonte commerciale: Finar*) a 26°C, seguita dall'aggiunta di 2-(clorometil)-5-metossipiridina (239 mg, 0,0015 mol, **Intermedio 134**). La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C e diluita con acetato di etile (50 mL) e acqua (10 mL). Lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile (2x20 mL), anidrificato su Na_2SO_4 anidro, filtrato e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con il 2% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (7 mg) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.76 - 7.73 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 6.06 (s, 2H), 4.60 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.88-2.83 (m, 2H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.13$.

Esempio 110: 2-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-5-metilbenzensolfonammide:



Ad una soluzione di 2-fluoro-N-(2-idrossietil)-5-metil-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (1 g, 3,32 mmol, **Intermedio 138**) in acetonitrile (10 mL), sono stati aggiunti 2-(bromometil)-5-fluoropiridina bromidrato (1,07 g, 3,98 mmol, **Intermedio 5**) e *N,N*-diisopropiletilammina (1,71 mL, 9,96 mmol, *fonte commerciale: Avra*) a temperatura ambiente. La miscela di reazione è stata agitata a 90°C per una notte. Al termine, la miscela di reazione è stata versata nell'acqua ghiacciata (200 mL) ed estratta con acetato di etile (2x500 mL). Gli strati organici combinati sono stati anidrificati su Na₂SO₄ anidro, filtrati e il filtrato è stato fatto evaporare sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna, eluito con il 30% di acetato di etile in etere di petrolio. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta e successivamente è stato purificato mediante HPLC prep (condizioni di HPLC Prep: Colonna XBridge C18 (150x19)mm, 5 μ ; Fase mobile A: bicarbonato di ammonio (acq) 10mM, Fase mobile B: Acetonitrile; Metodo (tempo in min/% di B): 0/10, 15/10; Portata: 16 mL/min.; Temperatura: ambiente). Le frazioni pure sono state raccolte, e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-5-metilbenzensolfonammide (157 mg, 11,4%) come sostanza solida biancastra. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55-8.54 (m, 1H), 8.01-7.88 (m, 2H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 6.18 (s, 2H), 4.65 (bs, 1H), 3.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.96 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 411.10

Esempio 111: (4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (400 mg, 0,0014 mol, **Intermedio 17**), sono stati aggiunti 2-(1-bromoetil)-5-fluoropiridina (301 mg, 0,0014 mol, **Intermedio 141**) in

acetonitrile (4 mL), *N,N*-diisopropyletilammina (0,46 mL, 0,0028 mol, *fonte commerciale: Finar*) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 80°C e agitata per 16 ore alla stessa temperatura. Al termine, la miscela di reazione è stata disciolta in acetato di etile (100 mL) e lavata con acqua (2x30 mL). Lo strato organico è stato concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante HPLC prep e la frazione pura è stata essiccata sotto liofilizzazione ottenendo 4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (200 mg, 36%) come sostanza solida biancastra.

Condizioni di HPLC prep:

Colonna: YMC Triart C8 (150x25) mm, 10µ

Fase mobile: H₂O (NH₄HCO₃ 10mM) B: ACN/MeCN

Metodo (tempo in min/% di B): 0/30, 1/30, 10/65, 11/65, 11.5/100, 13.5/100, 14/30, 16/30

Portata: 20 mL/min

Temperatura: ambiente

Il composto racemico ottenuto è stato sottoposto a SFC chirale prep per la separazione degli isomeri.

Condizioni di SFC prep:

Colonna: Chiralpak AD-H (30x250mm), 5µ

%CO₂: 70%: % co-solvente: 30% (100% etanolo)

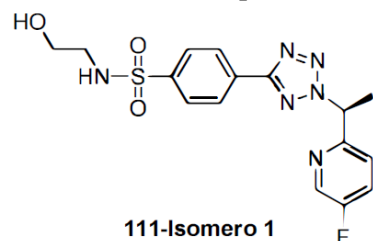
Portata: 70 g/mm, pressione posteriore: 100bar, UV: 253 nm, tempo di impilaggio: 3.5mn

Caricamento: 4 mg, Solubilità: MeOH, n. di iniezioni: 55

Modello dello strumento: Marchio/modello: SFC-80

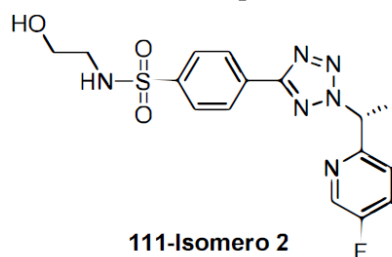
Le due frazioni sono state essiccate sotto liofilizzazione ottenendo:

(S)-4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



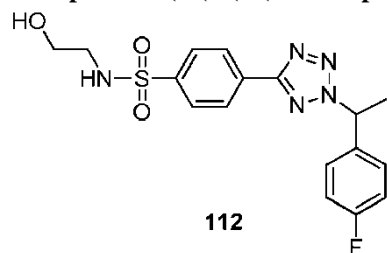
(78 mg, 14%) come sostanza solida biancastra. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.54 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 6.48 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.36 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.83 (q, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.06 (d, $J=7.0$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.14$, Purezza chirale: ee% = 99.86%. La configurazione assoluta è stata determinata in primo luogo mediante dicroismo circolare vibrazionale (VCD).

(R)-4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



(69 mg, 13%) come gomma giallo chiaro. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.54 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.74 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 6.48 (q, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.66 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.36 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.83 (q, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.06 (d, $J=7.0$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 393.14$, Purezza chirale: ee% = 97.5%. La configurazione assoluta è stata determinata in primo luogo mediante dicroismo circolare vibrazionale (VCD).

Esempio 112: (4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il)etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di N-(2-idrossietil)-4-(2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide (300 mg, 0,0011 mol, **Intermedio 17**) e N,N-diisopropiletilammina (0,38 mL, 0,0022 mol, *fonte commerciale: Finar*) in acetonitrile (6 mL), è stato aggiunto 1-(1-bromoetil)-4-fluorobenzene (271 mg, 0,0013 mol, **Intermedio 142**) a 26°C. La miscela di reazione è stata riscaldata a 85°C e agitata alla stessa temperatura per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata raffreddata a 26°C, disciolta in acetato di etile (10 mL) e lavata con acqua (30 mL) e soluzione

salina (40 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na₂SO₄, filtrato e concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo (4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il) etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (110 mg, 26%) come sostanza solida biancastra.

Il composto racemico ottenuto è stato sottoposto a SFC chirale prep per la separazione degli isomeri.

Condizioni di SFC prep:

Colonna: Chiralpak IG (30x250mm), 5 μ

%CO₂: 55%: %co-solvente: 45% (100% Metanolo)

Portata: 90 g/mm, pressione posteriore: 90bar, UV: 254 nm, tempo di impilaggio: 5,5mn

Caricamento: 8,6 mg, Solubilità: MeOH, n. di iniezioni: 20

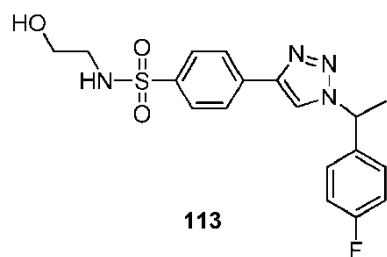
Modello dello strumento: Marchio/modello: SFC-200-002

Le due frazioni pure sono state essiccate sotto liofilizzazione ottenendo:

Isomero 1: (43 mg, 10%) come come sostanza solida gommosa marrone e come un singolo enantiomero non conosciuto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.96 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.44-6.39 (m, 1H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.85-2.82 (m, 2H), 2.02 (d, *J*=7 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 392.05, Purezza chirale: ee% = 99.53%.

Isomero 2: (49 mg, 11%) come sostanza solida gommosa marrone e come un singolo enantiomero non conosciuto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.25 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.97 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.44-6.39 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.03-2.01 (m, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 392.02, Purezza chirale: ee% = 99.80%.

Esempio 113: 4-(1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide:



Ad una soluzione di 4-etinil-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (310 mg, 0,0014 mol, **Intermedio 62**) e 1-(1-azidoetil)-4-fluorobenzene (227 mg, 0,0014 mol, **Intermedio 144**) in etanolo (6,2 mL) e acqua (6,2 mL), sono stati aggiunti L-ascorbato di sodio (81,8 mg, 0,00041 mol, *fonte commerciale: Aldrich*) e CuSO₄ 5H₂O (34,3 mg, 0,00014 mol, *fonte commerciale: Finar*) e la miscela di reazione è stata agitata per 16 ore a 26°C. Al termine, l'etanolo è stato rimosso sottovuoto. La miscela di reazione è stata disciolta in acetato di etile (100 mL), lavata con soluzione salina (2x30 mL), anidrificata su Na₂SO₄, filtrata e concentrata sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,8% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 4-(1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide (170 mg, 32%).

Il composto racemico ottenuto è stato sottoposto a SFC chirale prep per la separazione degli isomeri.

Condizioni di SFC prep:

Colonna: (R,R) Whelk-01 (30x250mm), 5 μ

%CO₂: 70%: % co-solvente: 30% (100% isopropanolo)

Portata: 90 g/mm, pressione posteriore: 90bar, UV: 261 nm, tempo di impilaggio: 6,4mn

Caricamento: 6 mg, Solubilità: MeOH, n. di iniezioni: 30

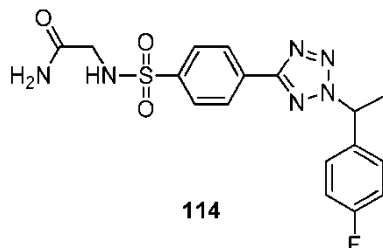
Modello dello strumento: Marchio/modello: SFC-200-003

Le due frazioni pure sono state essiccate sotto liofilizzazione ottenendo:

Isomero 1: (68 mg, 12%) come sostanza solida biancastra e come un singolo enantiomero non conosciuto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.05 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.85 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.07-6.01 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 2H), 2.83-2.80 (m, 2H), 1.93 (d, *J*=7.2 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 391.04, Purezza chirale: ee% = 99.38%.

Isomero 2: (43 mg, 8%) come sostanza solida biancastra e come un singolo enantiomero non conosciuto. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.89 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.07-6.01 (m, 1H), 4.67-4.64 (m, 1H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.84-2.79 (m, 2H), 1.93 (d, $J=7$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 391.10$, Purezza chirale: ee% = 97.59%.

Esempio 114: 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide:



Ad una soluzione di acido 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido) acetico (140 mg, 0,00035 mol, **Intermedio 146**) in DMF (1,4 mL), sono stati aggiunti *N,N*-diisopropiletilammina (0,12 mL, 0,00069 mol, *fonte commerciale: Finar*), NH_4Cl (27 mg, 0,00052 mol, *fonte commerciale: Finar*) e HATU (144 mg, 0,00038 mol, *fonte commerciale: Aldrich*) e la miscela è stata agitata a 26°C per 16 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata dissolta in acetato di etile (100 mL) e lavata con acqua fredda (4x50 mL) e soluzione salina (50 mL). Lo strato organico è stato anidrificato su Na_2SO_4 , filtrato e concentrato sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con il 2% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (130 mg, 92%).

Il composto racemico ottenuto è stato sottoposto a SFC chirale prep per la separazione degli isomeri.

Condizioni di SFC prep:

Colonna: Chiralpak AD-H (30x250mm), 5μ

% CO_2 : 70%: %co-solvente: 30% (100% Metanolo)

Portata: 70 g/mm, pressione posteriore: 90 bar, UV: 254 nm, tempo di impilaggio: 11,0 mn

Caricamento: 4,5 mg, Solubilità: MeOH+MeCN, n. di iniezioni: 30

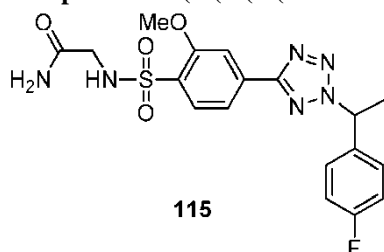
Modello dello strumento: Marchio/modello: SFC-80

Le due frazioni pure sono state essiccate sotto liofilizzazione ottenendo:

Isomero 1: (23 mg, 16%) come sostanza solida biancastra e come un singolo enantiomero non conosciuto. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.23 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 8.01 (br s, 1H), 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.04 (br s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 405.05, Purezza chirale: ee% = 99.34%.

Isomero 2: (30 mg, 21%) come sostanza solida biancastra e come un singolo enantiomero non conosciuto. Purezza chirale: ee% = 90,09%. È stato purificato ulteriormente mediante SFC-chirale (Colonna: Chiralpak AD-H (30x250mm), 5 μ ; % CO_2 : 70%; %co-solvente: 30% (100% Metanolo); Portata: 70 g/mm, pressione posteriore: 90 bar, UV: 254 nm, tempo di impilaggio: 12,0 mn; Caricamento: 2,3 mg, Solubilità: MeOH+MeCN, n. di iniezioni: 10; Modello dello strumento: Marchio/modello: SFC-80). Il composto puro è stato essiccato sotto liofilizzazione ottenendo 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide (14 mg, 10%) come sostanza solida biancastra e come un singolo enantiomero non conosciuto. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.22 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.03 (br s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.02 (d, $J=7$ Hz, 3H). MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 405.05, Purezza chirale: ee% = 99.26%.

Esempio 115: 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide:



Ad una soluzione di *tert*-butil (2-ammino-2-ossietil)((4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonil)carbammato (300 mg, 0,00056 mol, **Intermedio 148**) in 1,4-diossano (3 mL), è stato aggiunto lentamente HCl 4M (1,5 mL, *fonte commerciale: Hychem*) a 0°C e la miscela è stata agitata a 26°C per 5 ore. Al termine, la miscela di reazione è stata concentrata e disciolta in acetato di etile (100 mL) e soluzione satura di NaHCO_3 . Lo strato organico è stato separato e lo strato acquoso è stato estratto con acetato di etile

(2x30 mL). Gli strati organici combinati sono stati concentrati sotto pressione ridotta. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su colonna (gel di silice 100-200 mesh), eluito con l'1,5% di metanolo in diclorometano. Le frazioni pure sono state raccolte e concentrate sotto pressione ridotta ottenendo 2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide (220 mg, 90%).

Il composto racemico ottenuto è stato sottoposto a SFC chirale prep per la separazione degli isomeri.

Condizioni di SFC prep:

Colonna: Chiralpak OJ-H (21x250mm), 5 μ

%CO₂: 90%: %co-solvente: 10% (100% etanolo)

Portata: 70g/mm, Pressione posteriore: 90 bar, UV: 214 nm, tempo di impilaggio: 6,5 mn

Caricamento: 5,1 mg, Solubilità: MeOH+MeCN, n. di iniezioni: 40

Modello dello strumento: Marchio/modello: SFC-80

Le due frazioni pure sono state essiccate sotto liofilizzazione ottenendo:

Isomero 1: (58 mg, 24%) come sostanza solida biancastra e come un singolo enantiomero non conosciuto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.74-7.73 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.04 (brs, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.02 (d, *J*=7 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 435.05, purezza chirale: ee% = 99.61%.

Isomero 2: (58 mg, 24%) come sostanza solida bianca e come un singolo enantiomero non conosciuto. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.90-7.88 (m, 1H), 7.74-7.73 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.38 (br s, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 6.44-6.39 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.02 (d, *J*=7 Hz, 3H). MS *m/z* [M+H]⁺ = 435.11, purezza chirale: ee% = 98.69%.

Attività biologica

Saggio di inibizione del *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (saggio sulle cellule intere)

La misurazione della Concentrazione Minima Inibitoria (MIC) contro il *M. tuberculosis* H37Rv per ogni composto testato è stata eseguita in 96 pozzetti a fondo piatto, piastre per microtitolazione in polistirene in un volume finale di 200 μ L. Sono state eseguite dieci diluizioni del farmaco per due volte in DMSO puro a partire

da 80 μM dalla colonna 1 a 10. L'isoniazide (INH) (Sigma Aldrich) è stata usata come controllo positivo come controllo del composto dose-risposta con diluizioni per 2 volte a partire da 4 $\mu\text{g/mL}$ nella colonna 11. In G-12 e H-12 la Rifampicina è stata fornita a 1 $\mu\text{g/mL}$ come un controllo non in crescita. Da A12 a F12 si è dispensato DMSO come controllo di crescita.

L'inoculo è stato standardizzato a circa 1×10^7 cfu/mL e diluito 1 su 200 in brodo Middlebrook 7H9 integrato con ADC (Difco). Questo inoculo (200 μL e 10×10^4 CFUs/pozzetto) è stato aggiunto all'intera piastra.

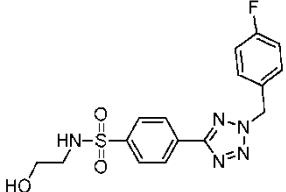
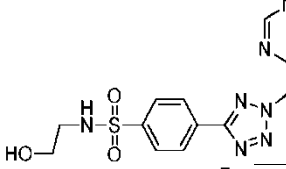
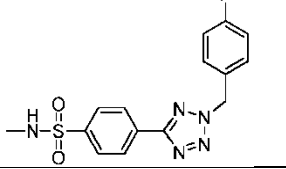
Tutte le piastre sono state poste in una scatola sigillata per evitare l'essiccazione dei pozzetti periferici e incubate a 37°C senza agitazione per sei giorni.

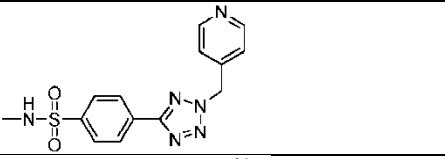
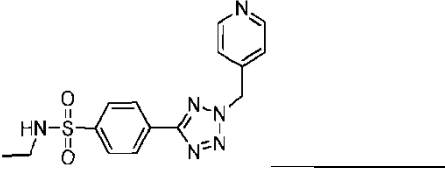
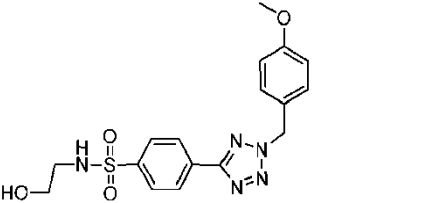
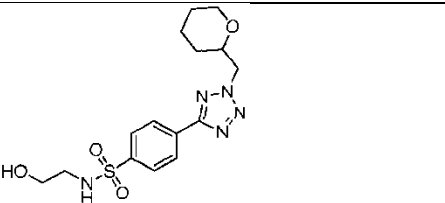
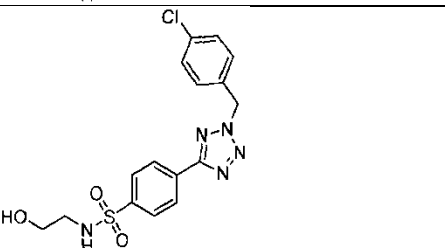
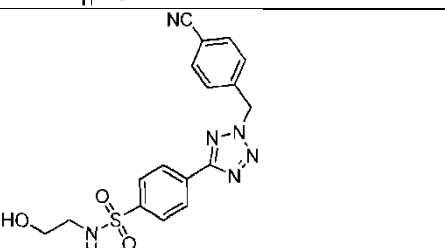
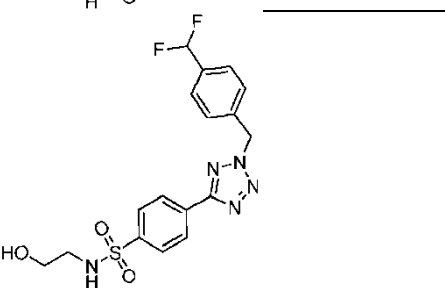
Una soluzione di Resazurina è stata preparata sciogliendo una compressa di Resazurina (Resazurin Tablets for Milk Testing; rif 330884Y' VWR International Ltd) in 30mL di PBS (tampone fosfato salino) sterile. Di questa soluzione, 25 μL sono stati aggiunti ad ogni pozzetto.

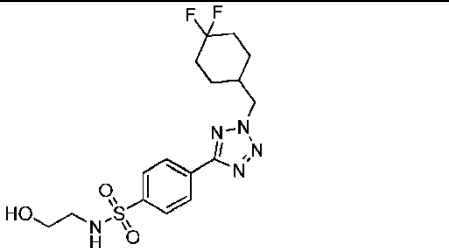
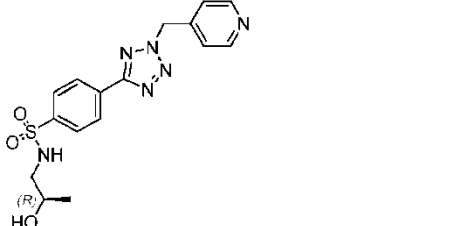
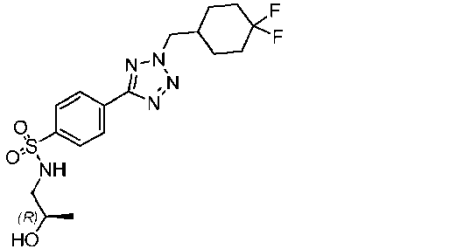
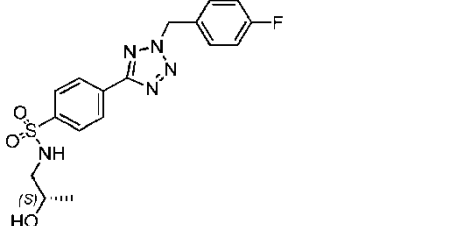
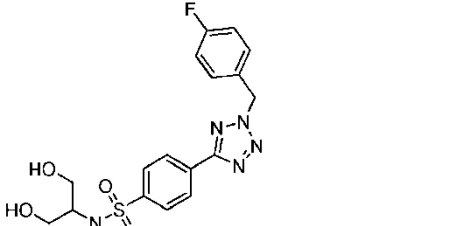
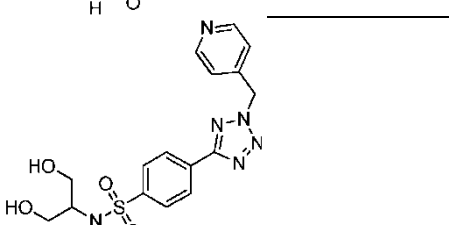
La fluorescenza è stata misurata (Spectramax M5 Molecular Devices, Excitation

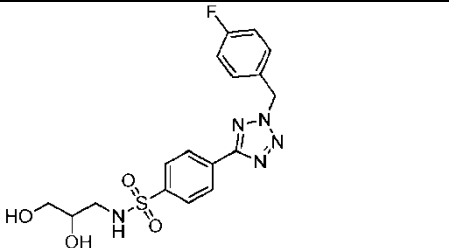
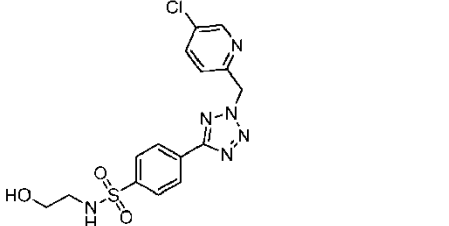
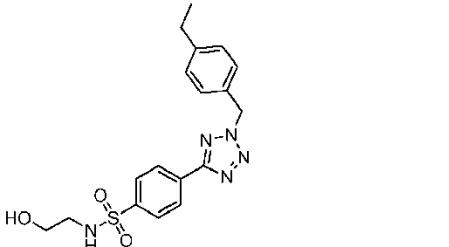
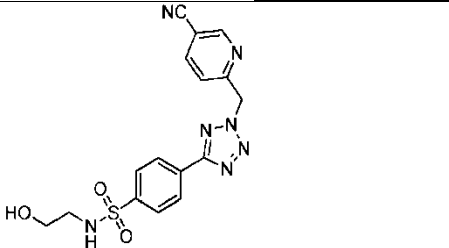
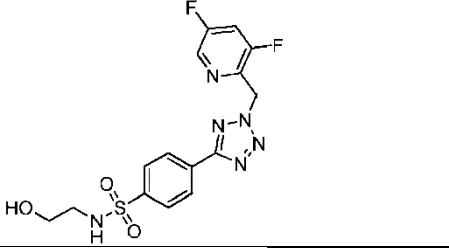
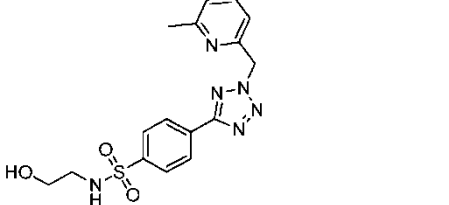
Risultati del test di inibizione del *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv (test sulle cellule intere)

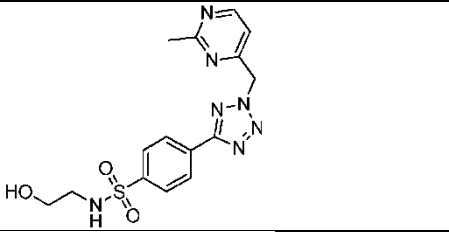
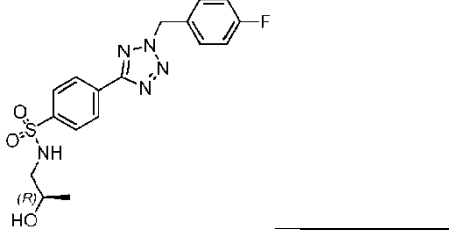
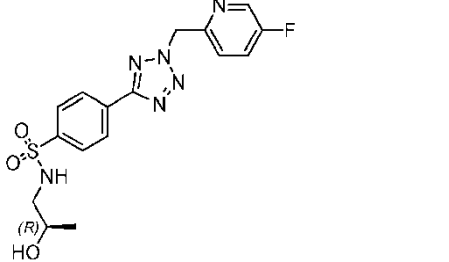
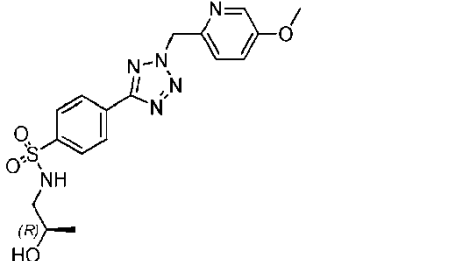
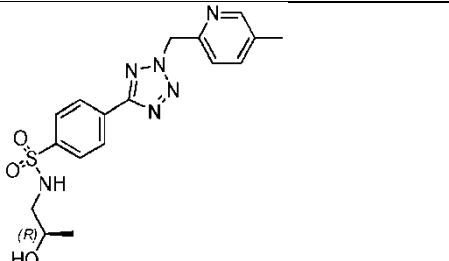
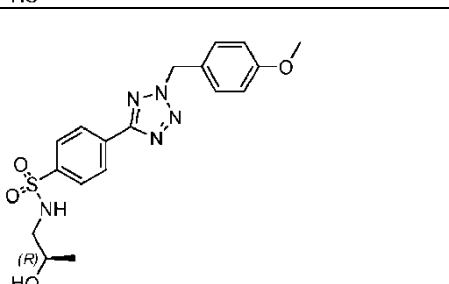
Tutti gli esempi sono stati testati essenzialmente in conformità con il test delle cellule intere sopra descritto.

Esempio	Struttura	MIC_H37Rv (μM)
1		+++++
2		+++
3		+++

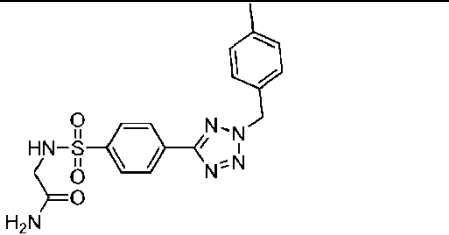
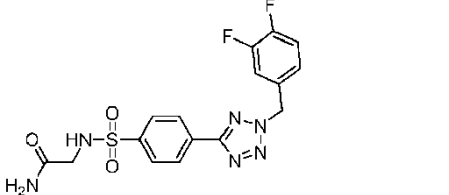
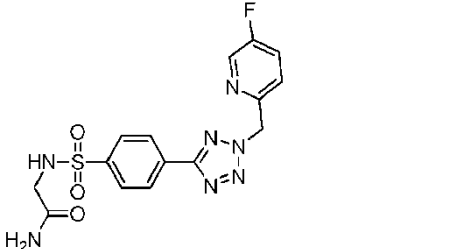
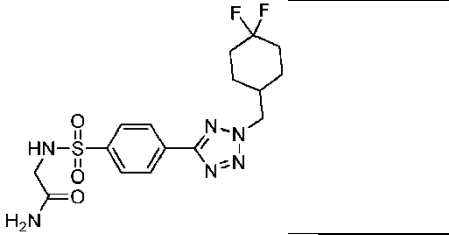
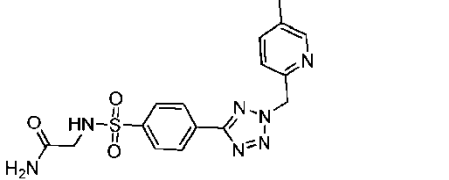
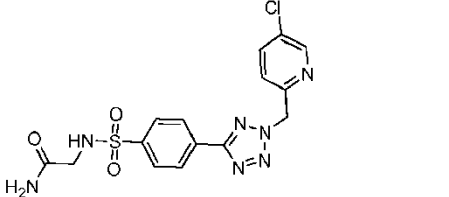
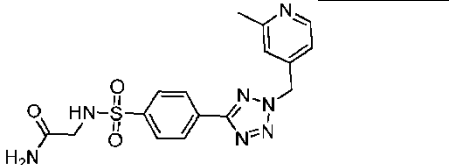
4		+++
5		+
6		++++
7		++++
8		+++++
9		+++++
10		++++

11		++++
12		++++
13		+
14		+++
15		++
16		++

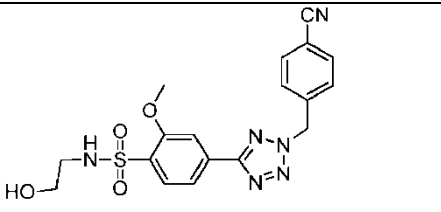
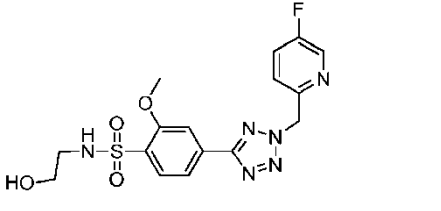
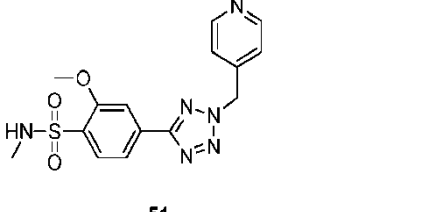
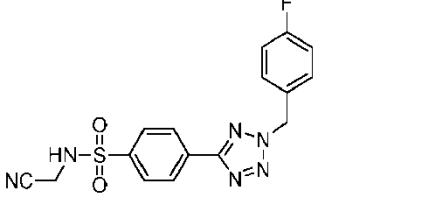
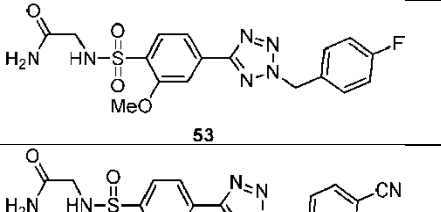
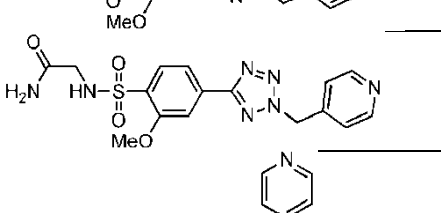
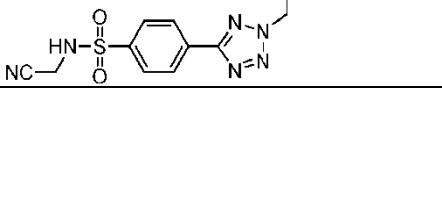

17		++
18		++++
19		+++
20		++++
21		+++
22		+

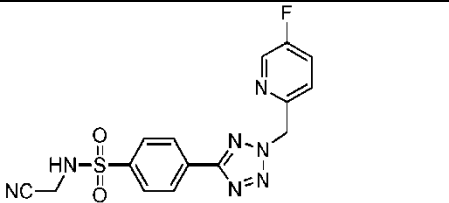
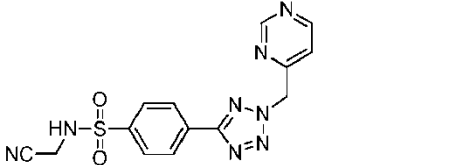
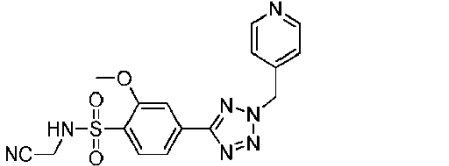
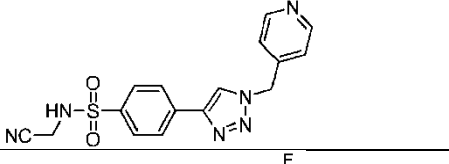
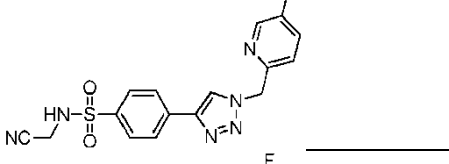
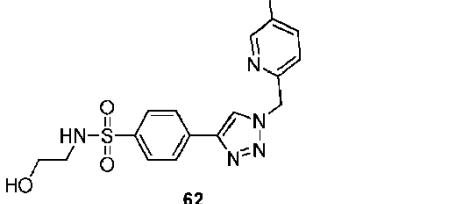
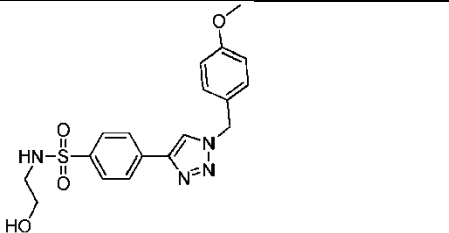
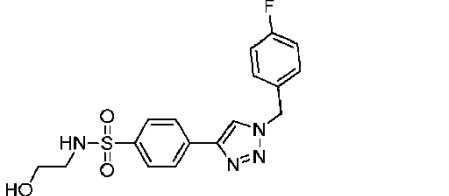
23		++
24		++++
25		++++
26		+
27		+
28		+++

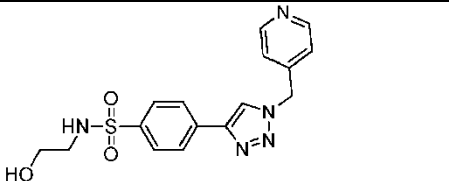
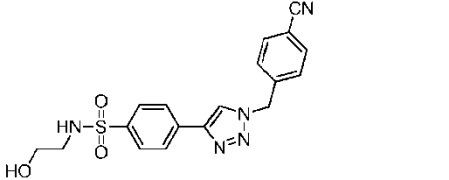
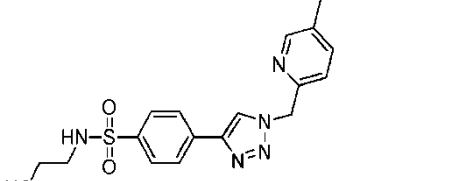
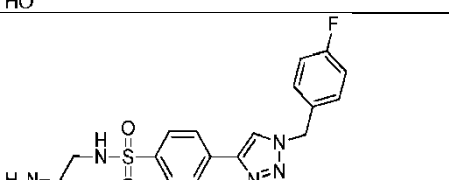
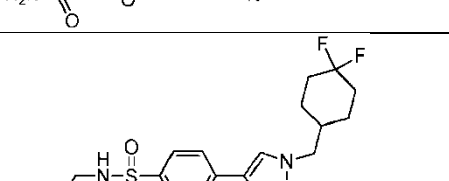
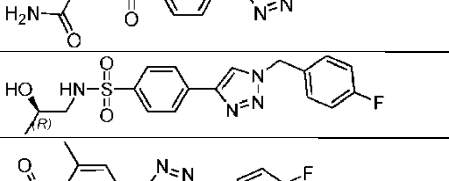
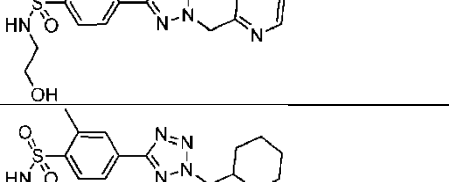
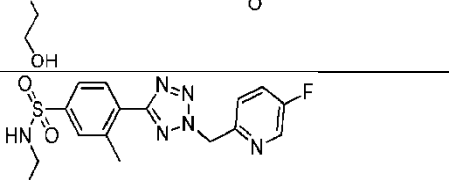
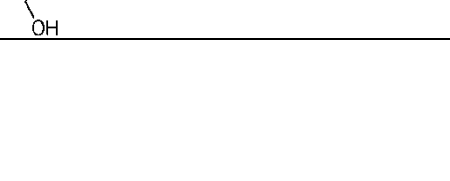
29	<p>29</p>	++++
30	<p>30</p>	++++
31	<p>31</p>	+++
32	<p>32</p>	+++
33	<p>33</p>	++++
34	<p>34</p>	+++
35	<p>35</p>	+++++

36		+++++
37		+++++
38		++++
39		++++
40		++++
41		+++++
42		++++

43	 <chem>COC(=O)CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2nn[nH]2CNc3ccc(F)cc3</chem>	+++
44	 <chem>COC(=O)CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2nn[nH]2CNc3ccncc3</chem>	++
45	 <chem>NC(=O)CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2nn[nH]2CNc3ccc(F)cc3</chem> 45	+++++
46	 <chem>NC(=O)CNS(=O)(=O)c1ccc(cc1)c2nn[nH]2CNc3ccncc3</chem> 46	++++
47	 <chem>COc1ccc(cc1)c2ns[nH]2CNc3ccc(F)cc3NS(=O)(=O)CCO</chem> 47	++++
48	 <chem>COc1ccc(cc1)c2ns[nH]2CNc3ccncc3NS(=O)(=O)CCO</chem> 48	+++

49	 <p style="text-align: center;">49</p>	++++
50	 <p style="text-align: center;">50</p>	+++
51	 <p style="text-align: center;">51</p>	+++
52	 <p style="text-align: center;">52</p>	+++++
53	 <p style="text-align: center;">53</p>	+++++
54	 <p style="text-align: center;">54</p>	+++++
55	 <p style="text-align: center;">55</p>	++++
56	 <p style="text-align: center;">56</p>	++++

57		+++++
58		++++
59		+++++
60		++++
61		++++
62		+++
63		++++
64		+++++

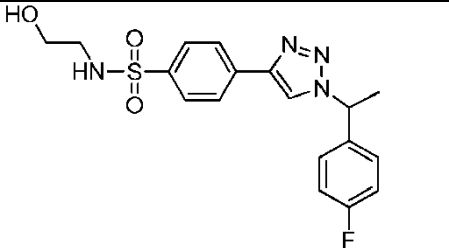
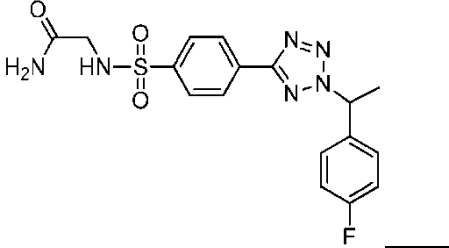
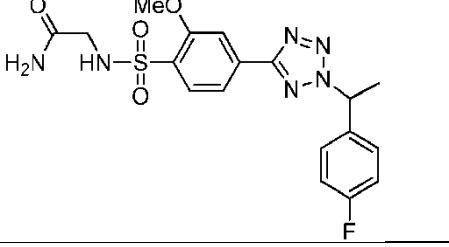
65		++++
66		++++
67		+
68		+++++
69		+++
70		++++
71		++++
72		+++ (Isomero 1) + (Isomero 2)
73		++++

74		++ (Isomero 1) + (Isomero 2)
75		++++
76		++++ (Isomero 1) ++ (Isomero 2)
77		+++++
78		++++
79		++++
80		+++++
81		++++
82		+++++
83		+++++

84		++++ (Isomero 1) +++ (Isomero 2)
85		+++++
86		++++ (Isomero 1) ++ (Isomero 2)
87		+++++
88		++++ (Isomero 1) +++ (Isomero 2)
89		++++
90		++++
91		++++
92		+++
93		++++
94		++++ (Isomero 1) +++ (Isomero 2)
95		+++

96		++++
97		+++
98		++
99		++++
100		++++
101		++++
102		++++
103		++++
104		++

105		+++
106		++++
107		*
108		+++
109		+++
110		++++
111		+++
112		++++ (Isomero 1) + (Isomero 2)

113		+++ (Isomero 1) + (Isomero 2)
114		+++ (Isomero 1) +++++ (Isomero 2)
115		+ (Isomero 1) +++++ (Isomero 2)
<p><0.1 μM = +++++</p> <p>Da $\geq 0.1 \mu\text{M}$ a $< 1 \mu\text{M}$ = ++++</p> <p>Da $\geq 1 \mu\text{M}$ a $< 5 \mu\text{M}$ = +++</p> <p>Da $\geq 5 \mu\text{M}$ a $< 10 \mu\text{M}$ = ++</p> <p>Da $\geq 10 \mu\text{M}$ a $\leq 25 \mu\text{M}$ = +</p>		

In particolare, l'Esempio 25 è risultato avere una MIC di 0,6 μM (come determinato testando il composto due volte).

L'Esempio 29 è risultato avere un valore MIC nell'intervallo da 0,07 a 0,16 μM (come determinato testando il composto dodici volte).

L'Esempio 53 è risultato avere un valore MIC di 0,04 μM (come determinato testando il composto sei volte).

L'Esempio 75 è risultato avere un valore MIC di 0,16 μM (come determinato testando il composto due volte).

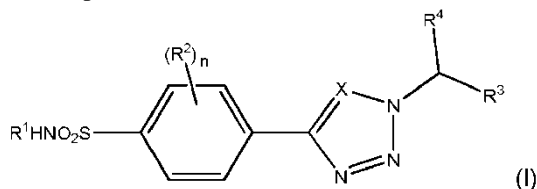
L'Esempio 87 è risultato avere un valore MIC di $\leq 0,04 \mu\text{M}$ (come determinato testando il composto quattro volte ottenendo $\leq 0,16 \mu\text{M}$ e un $\leq 0,04 \mu\text{M}$)

L'Esempio 111 (isomero S) è risultato avere un valore MIC nell'intervallo da 0,6 a 1,875 μ M (come determinato testando il composto tre volte).

L'Esempio 115 Isomero 2 è risultato avere un valore MIC nell'intervallo da 0,45 a 1,25 μ M (come determinato testando il composto due volte).

RIVENDICAZIONI

1. Composto della formula (I) o suo sale farmaceuticamente accettabile:



in cui

X è CH o N ;

n è 0, 1 o 2;

R^1 è metile, etile, cianometile, acetammido C-legato, acetato di metile, 2-idrossietile, 2-idrossi-1-propile, 1,3-diidrossi-2-propile o 1,2-diidrossi-3-propile;

R^2 è indipendentemente selezionato tra alogeno, ammino, idrossimetile, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro o C_{1-2} alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro;

R^3 è fenile, piridile, pirimidinile, pirazinile o piridazinile in cui ognuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da uno o due sostituenti selezionati tra alogeno, ciano, C_{1-2} alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro e C_{1-2} alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro, in cui i sostituenti possono essere uguali o diversi; o

R^3 è cicloesile che può essere facoltativamente sostituito da uno o due atomi di fluoro o cloro in cui ogni sostituente può essere legato allo stesso atomo di carbonio e ogni sostituente può essere uguale o diverso; o

R^3 è tetraidropirano; e

R^4 è H o metile.

2. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1, in cui X è N .

3. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 1 o la rivendicazione 2, in cui R^4 è H .

4. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in

cui n è 0.

5. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui R¹ è metile, cianometile, acetammido C-legato, 2-idrossietile, (R) 2-idrossi-1-propile o (S)-2-idrossi-1-propile.

6. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui R³ è fenile, piridile o pirimidile, in cui ciascuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da un sostituente selezionato tra fluoro, cloro, ciano, metile, difluorometile (-CHF₂), trifluorometile, metossi e trifluorometossi (-OCF₃).

7. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, in cui R³ è fenile o piridile, in cui ognuno di questi gruppi può essere facoltativamente sostituito da un sostituente selezionato tra alogeno, ciano, C₁₋₂ alchile facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro e C₁₋₂ alcossi facoltativamente sostituito da un massimo di tre atomi di fluoro.

8. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui R³ è piridile facoltativamente sostituito da fluoro o cloro.

9. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui R³ è 2-piridile facoltativamente sostituito da fluoro.

10. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti selezionato tra:

(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);

N-(2-idrossietil)-4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-metilbenzensolfonammide;

N-metil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-etil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-(2-idrossietil)-4-(2-(4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

4-(2-(4-clorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(2-(4-(difluorometil)benzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(2-((4,4-difluorocicloesil)-metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(R)-4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide;
(S)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide;
N-(1,3-diidrossipropan-2-il)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(1,3-diidrossipropan-2-il)-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2,3-diidrossipropil)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
4-(2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(2-(4-etilbenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(2-((5-cianopiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(2-((3,5-difluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((6-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((2-metilpirimidin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(R)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide;
(R)-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide;
(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(R)-N-(2-idrossipropil)-4-(2-(4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(2-(3-fluoro-4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(N-(2-idrossietil)-4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

N-(2-idrossietil)-4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((2-metilpiridin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
2-(4-(2-(4-metossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-(4-metilbenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-(3,4-difluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-((5-metilpiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-((5-cloropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-((2-metilpiridin-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
metil 2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato;
metil 2-(4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetato;
2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide);
(N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide);
(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metossibenzensolfonammide);
(2-metossi-N-metil-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
2-(4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide;
2-(4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide;
2-(2-metossi-4-(2-(piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide;
(N-(cianometil)-4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);

(N-(cianometil)-4-(2-(pirimidin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-2-metossi-4-(2-piridin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide);
(N-(cianometil)-4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide);
(4-(1-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil) benzensolfonammide);
(N-(2-idrossietil)-4-(1-(4-metossibenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide);
(4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
(N-(2-idrossietil)-4-(1-piridin-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide);
(4-(1-(4-cianobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
(N-(2-idrossietil)-4-(1-((5-metilpiridin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)benzensolfonammide);
(2-(4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilsolfonammido)acetammide);
(2-(4-(1-((4,4-difluorocicloesil)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenilsolfonammido)acetammide);
(R)-4-(1-(4-fluorobenzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossipropil)benzensolfonammide);
(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-2-metilbenzensolfonammide);
N-(2-idrossietil)-2-metil-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
(4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-3-metilbenzensolfonammide);
N-(2-idrossietil)-3-metil-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
2-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
2-fluoro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
2-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
4-(2-(cicloesilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-2-fluoro-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
2-cloro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
3-cloro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide);
2-(2-cloro-4-(2-(4-fluorobenzil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide);

3-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
3-fluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
2,3-difluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
2,3-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
2,6-difluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
(R)-2,6-difluoro-N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide
N-(cianometil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(cianometil)-4-(2-(pirazin-2-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(cianometil)-4-(2-((5-metilpirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(cianometil)-4-(2-((5-metossipirazin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(cianometil)-4-(2-((6-metossipiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(cianometil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
2-((4-(2-((4,4-difluorocicloesil)metil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenil)solfonammido)acetammide;
2-((4-(2-((tetraidro-2H-piran-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)fenil)solfonammido)acetammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-(4-(trifluorometossi)benzil-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-(4-trifluorometil)benzil-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
4-(2-(4-etossibenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
4-(2-(cicloesilmetil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((6-metilpiridin-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-(piridin-3-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
(N-(2-idrossietil)-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide);
N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-3-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-((tetraidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-piridazin-4-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;
N-(2-idrossietil)-4-(2-piridazin-3-ilmetil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

4-(2-(4-cianobenzil)-2H-tetrazol-5-il)-N-metilbenzensolfonammide;

N-(2-idrossietil)-2-metossi-4-(2-((5-metossipiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)benzensolfonammide;

2-fluoro-4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)-5-metilbenzensolfonammide;

(4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il) etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

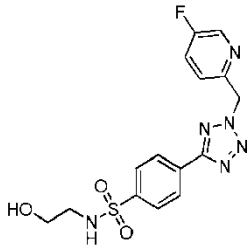
4-(2-(1-(5-fluoropiridin-2-il) etil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

4-(1-(1-(4-fluorofenil)etil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide;

2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)fenilsolfonammido)acetammide; e

2-(4-(2-(1-(4-fluorofenil)etil)-2H-tetrazol-5-il)-2-metossifenilsolfonammido)acetammide.

11. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo la rivendicazione 10, in cui il composto è 4-(2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)-2H-tetrazol-5-il)-N-(2-idrossietil)benzensolfonammide avente la seguente struttura:



12. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11 per l'uso in terapia.

13. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11 per l'uso nel trattamento della tubercolosi.

14. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11 per l'uso nel trattamento di un'infezione micobatterica.

15. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso secondo la rivendicazione 14, in cui l'infezione micobatterica è un'infezione da *Mycobacterium tuberculosis*.

16. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11 per l'uso nel trattamento di una malattia causata dall'infezione con un micobatterio.

17. Composto o suo sale farmaceuticamente accettabile per l'uso secondo la rivendicazione 16, in cui la malattia

è la tubercolosi.

18. Composizione farmaceutica comprendente (a) un composto o un suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11; e (b) un eccipiente farmaceuticamente accettabile.

19. Combinazione di (a) un composto o un suo sale farmaceuticamente accettabile secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11; e (b) almeno un altro agente antimicobatterico.

20. Combinazione secondo la rivendicazione 19, in cui l'almeno un altro agente antimicobatterico è un agente antitubercolosi.

21. Combinazione secondo la rivendicazione 20, in cui l'agente antitubercolosi è selezionato tra isoniazide, rifampicina, pirazinamide, etambutolo, moxifloxacina, rifapentina, clofazimina, etionamide, protionamide, isoxil, tiacetazone, una diarilchinolina come bedaquilina (TMC207) o TBAJ-587, nitroimidazo-ossazina PA-824 (pretomanid), delamanid (OPC-67683), un ossazolidinone come linezolid, tedizolid, radezolid, sutezolid (PNU-100480), posizolid (AZD-5847) o TBI-223, analogo di EMB SQ109, OPC-167832, GSK3036656A (noto anche come GSK070), GSK2556286, GSK3211830, un benzotiazinone come BTZ043 o PBTZ169, un azaindolo come TBA-7371, una dinitrobenzammide, o un beta-lattame come sanfetrinem, meropenem, faropenem, ertapenem, tebipenem o combinazioni di beta-lattami come AUGMENTIN (amoxicillina-clavulanato).

22. Combinazione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 19 a 21, ulteriormente comprendente un agente antivirale, incluso un agente antiretrovirale.

23. Combinazione secondo la rivendicazione 22, in cui l'agente antiretrovirale è selezionato tra zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, abacavir, stavudina, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudina, todoxil, emtricitabina, alovudina, amdoxovir, elvucitabina, nevirapina, delavirdina, efavirenz, loviride, immunocal, oltipraz, capravirina, lersivirina, GSK2248761, TMC-278, TMC-125, etravirina, saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brecanavir, darunavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, enfuvirtide, T-20, T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, BMS-663068 e BMS-626529, 5-Helix, raltegravir, elvitegravir, GSK1349572, GSK1265744, vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc, TAK449, didanosina, tenofovir, lopinavir o darunavir.