

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177208- -00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:31:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: SULFONAMIDAS HETEROCÍCLICAS, USOS Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LAS MISMAS

SOLICITANTE: PFIZER INC.

DIRECCIÓN: 235 EAST 42ND STREET, NEW YORK,
NEW YORK 10017

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ 22 Diciembre 2011

P2011/000219



No. 11-177208- -00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:31:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000219

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: PFIZER INC.Dirección: 235 East 42nd Street, New York,
New York 10017.Nacionalidad o Domicilio: Estados UnidosLugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Carrera 5 No. 34-03 Bogotá,
ColombiaTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.Dirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2010/052827

Fecha

Junio 22, 2010Publicación Internacional No. WO 2010/150192

Fecha

Diciembre 29, 2010

6

Título (54) SULFONAMIDAS HETEROCÍCLICAS, USOS Y
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE LAS MISMAS

Clasificación Internacional (51) C07D 213/65, C07D 307/22, C07D 307/42, C07D 333/38,
C07D405/12, C07D409/12, C07D409/12, C07D409/14, C07D 295/096, C07DC 311/07, C61K 311/07, A61K
31/341, A61K 31/341, A61K 31/381, A61K 31/402, A61K 31/443, A61K 31/4453, A61K 31/4709

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 26, 2009

(31) Número de Solicitud

61/220.625

9

Comprobante de pago No. 11-Fecha Diciembre de 2011



ANEXOS



Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. (09-081.255



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones. Declaración bajo la regla 4.17 (ii) del PCT.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional



FIGURA CARACTERÍSTICA:



Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

3

LISTA DE INVENTORES

PCT/IB2010/052827

ANTON FRANZ JOSEPH FLIRI

206 Jerry Browne Road,
Stonington, Connecticut
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Austriaca

RANDALL JAMES GALLASCHUN

131 Sisson Road, Lebanon,
Connecticut 06249
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

CHRISTOPHER JOHN O'DONNELL

Pfizer Global Research and Development,
Eastern Point Road, Groton Connecticut 06340
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

JACOB BRADLEY SCHWARZ

7211 Balmoral Way, San Ramón,
California 94582
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

BARBARA EILEEN STEIN

16 Woodland Lane,
Gales Ferry, Connecticut 06335
Estados Unidos de América
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

A



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 124772

Bogotá D.C., Diciembre 22 de 2011 - 16:10:13

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS NI 830.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	408396144	22/12/2011	6.281.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-177208- -00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:31:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 22 de 2011 - 16:10:14

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
PFIZER INC.

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio
de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth
Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía
funciones de Asistente General Consejero de Patentes la Compañía Pfizer Inc., con
sede en Nueva York, Nueva York, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham
en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público
2. ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADÓ

5. En Londres 6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
8. No. G210434
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos
exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe
presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

235 East 42nd Street, New York, NY 10017 USA

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

Pfizer Inc.

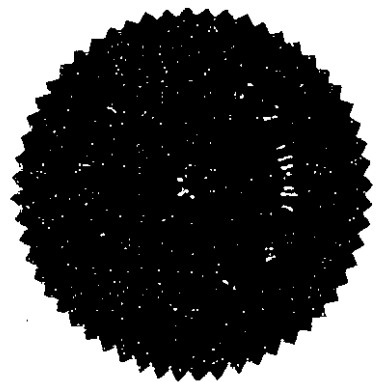
domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad,País: New York, USA



OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That J. Trevor Lumb
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant General Patent Counsel
of Pfizer Inc.

3. That Pfizer Inc.,
having its principal place of business located in
New York, New York, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

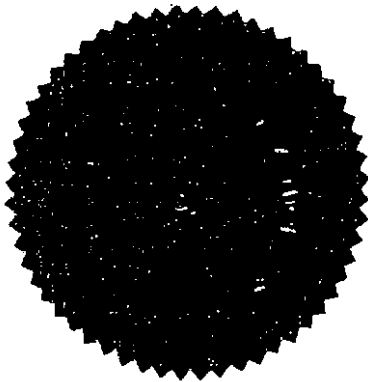
EXECUTION
Certified Verified and Authenticated
In The Town Of Egham In Surrey

This 14th

Day Of July

2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN



5

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G210434

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State : Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.

9

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	In relation to this international application PFIZER INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1(i) v)		an assignment from FLIRI, Anton Franz Joseph to PFIZER INC., dated 01 December 2009 (01.12.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from GALLASCHUN, Randall James to PFIZER INC., dated 09 October 2009 (09.10.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from O'DONNELL, Christopher John to PFIZER INC., dated 07 October 2009 (07.10.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from SCHWARZ, Jacob Bradley to PFIZER INC., dated 07 October 2009 (07.10.2009)
VIII-2-1(i) v)		an assignment from SEGELSTEIN, Barbara Eileen to PFIZER INC., dated 15 October 2009 (15.10.2009)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
29 December 2010 (29.12.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/150192 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 213/65 (2006.01) C07C 311/07 (2006.01)
C07D 307/22 (2006.01) A61K 31/341 (2006.01)
C07D 307/42 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01) A61K 31/402 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/443 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01) A61K 31/4453 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) A61K 31/4709 (2006.01)
C07D 295/096 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2010/052827

(22) International Filing Date:

22 June 2010 (22.06.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/220,625 26 June 2009 (26.06.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): PFIZER INC. [US/US]; 235 East 42nd Street, New York, New York 10017 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): FLIRI, Anton Franz Joseph [AT/US]; 206 Jerry Browne Road, Stonington, Connecticut 06378 (US). GALLASCHUN, Randall James [US/US]; 131 Sisson Road, Lebanon, Connecticut 06249 (US). O'DONNELL, Christopher John [US/US]; Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340 (US). SCHWARZ, Jacob Bradley [US/US]; 7211 Balmoral Way, San Ramon, California 94582 (US). SEGELSTEIN, Barbara Eileen [US/US]; 16 Woodland Lane, Gales Ferry, Connecticut 06335 (US).

(74) Agent: BENSON, Gregg C.; Pfizer Inc., Eastern Point Road MS9114, Groton, CT 06340 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

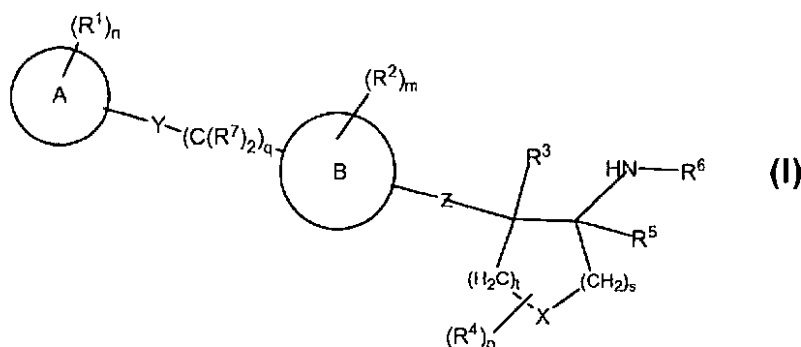
Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: HETEROCYCLIC SULFONAMIDES, USES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF



(57) Abstract: The invention is directed to a class of compounds, including the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, having the structure of formula (I) as defined in the specification. The invention is also directed to compositions containing and uses of the compounds of formula I.

HETEROCYCLIC SULFONAMIDES, USES AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS THEREOF

Field of the Invention

The present invention relates to a novel class of compounds having the
5 structure of formula I as defined herein and pharmaceutical compositions
comprising a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt
thereof. The present invention also comprises methods of treating a subject
by administering a therapeutically effective amount of a compound of formula
I or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the subject. These
10 compounds are useful for the conditions disclosed herein. The present
invention further comprises methods for making the compounds of formula I
and corresponding intermediates.

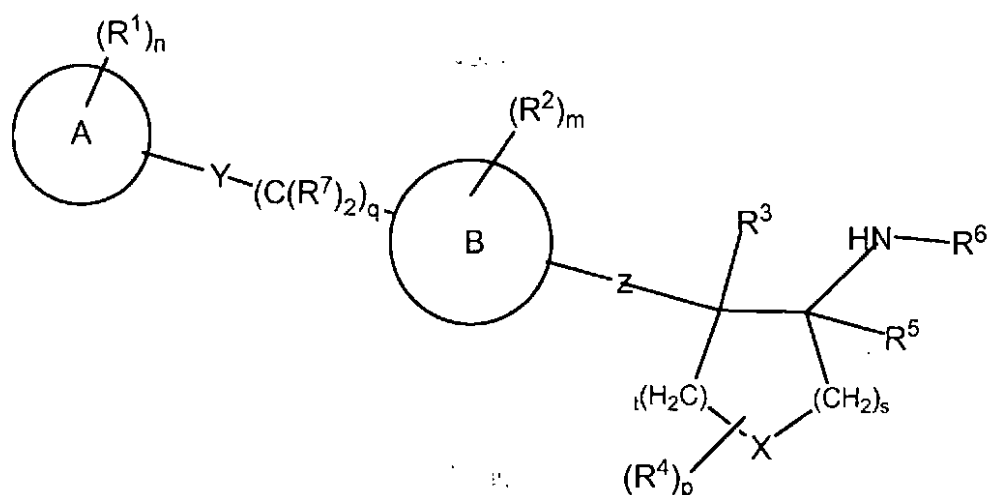
Background of the Invention

The primary excitatory neurotransmitter in the mammalian central
15 nervous system (CNS) is the amino acid glutamate whose signal transduction
is mediated by either ionotropic or metabotropic glutamate receptors (GluR).
Ionotropic glutamate receptors (iGluR) are comprised of three subtypes
differentiated by their unique responses to the three selective iGluR agonists
 α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid (AMPA), *N*-methyl-D-
20 aspartate (NMDA) and kainate (Parsons, C. G., Danysz, W. and Lodge, D.
(2002), in: *Ionotropic Glutamate Receptors as Therapeutic Targets* (Danysz,
W., Lodge, D. and Parsons, C. G. eds), pp 1-30, F.P. Graham Publishing Co.,
Tennessee). AMPA receptors, proteinaceous homo- or heterotetramers
comprised of any combination of four ca. 900 amino acid monomer subunits
25 each encoded from a distinct gene (GluA₁₋₄) with each subunit protein
existing as one of two splice variants deemed "flip" and "flop", mediate the
vast majority of excitatory synaptic transmissions in the mammalian brain and
have long been proposed to be an integral component of the neural circuitry
that mediates cognitive processes (Bleakman, D. and Lodge, D. (1998)
30 Neuropharmacology of AMPA and Kainate Receptors. *Neuropharmacology*
37:1187-1204). The combination of various heterotetrameric possibilities, two

splice forms for each of the four iGluR monomers and receptor subunit RNA editing with the heterogeneous distribution of AMPA receptors throughout the brain highlight the myriad of potential AMPA receptor responses within this organ (Black, M. D. (2005) Therapeutic Potential of Positive AMPA Modulators and Their Relationship to AMPA Receptor Subunits. A Review of Preclinical Data. *Psychopharmacology* **179**:154-163). AMPA modulators have now become an active target for drug discovery (see Rogers, B. and Schmidt, C., (2006) Novel Approaches for the Treatment of Schizophrenia, Annual Reports in Medicinal Chemistry 3-21).

Summary of the Invention

The present invention is directed to compounds, including the pharmaceutically acceptable salts of the compounds, having the structure of formula:



15

wherein each R^1 and each R^2 and each R^7 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{NR}^8)-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-(\text{NR}^8)-\text{SO}_2-\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_w\text{R}^8$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_9)\text{heteroaryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_9)\text{heterocycloalkyl}$, and $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$; wherein said $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})\text{aryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_9)\text{heteroaryl}$, $(\text{C}_1-\text{C}_9)\text{heterocycloalkyl}$, or $(\text{C}_3-\text{C}_{10})\text{cycloalkyl}$ are each independently optionally substituted with one, two, three or four R^9 ;

20

-3-

w is 0, 1 or 2;

m is zero, one, two or three;

n is zero, one, two or three;

p is zero, one, two or three;

5 q is zero, one, two or three;

s is one and t is one; or one of s or t is one and the other of s or t is two;

R³ is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

each R⁴ is independently selected from hydrogen, or (C₁-C₆)alkyl;

10 wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted with one, two, three or four halogen, -CN, or -OR⁹;

or two R⁴ groups on the same carbon atom may be taken together to form an oxo (=O) radical or a (C₃-C₆)spirocycloalkyl;

R⁵ is hydrogen, or (C₁-C₆)alkyl;

15 R⁶ is (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₃-C₁₀)cycloalkyl-SO₂-, or [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-; wherein said (C₁-C₆)alkyl moieties of said [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)- and [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂- may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a three to six membered heterocyclic ring;

20 each R⁸ is independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl, and (C₃-C₁₀)cycloalkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from hydrogen, halo, -CN, perfluoro(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, amino, 25 (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, (C₁-C₆)alkoxy, perfluoro(C₁-C₆)alkoxy, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl]-(NH)-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, H(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N((C₁-C₆)alkyl)]-, 30 (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-[N((C₁-C₆)alkyl)]-, H₂N-SO₂-, [(C₁-C₆)alkyl]-NH-SO₂-, and [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-; wherein said

(C₁-C₆)alkyl may be additionally optionally substituted with an optionally substituted (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl, or (C₃-C₁₀)cycloalkyl; wherein said optional substituents may be independently substituted with from one, two, three or four radicals independently selected from halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy, and amino; wherein each of said R⁸ (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl or (C₃-C₁₀)cycloalkyl substituents may be optionally additionally substituted with one, two, three or four radicals independently selected from halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy and amino;

each R⁹ is independently selected from the group consisting of halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R¹⁰, -O-(C=O)-R¹⁰, -(NR¹⁰)-(C=O)-R¹⁰, -(C=O)-OR¹⁰, -(C=O)-N(R¹⁰)₂, -OR¹⁰, -O-(C=O)-OR¹⁰, -O-(C=O)-N(R¹⁰)₂, -NO₂, -N(R¹⁰)₂, -(NR¹⁰)-SO₂-R¹⁰, -S(O)_wR¹⁰, and -SO₂-N(R¹⁰)₂;

each R¹⁰ is independently selected from the group consisting of hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl and (C₃-C₁₀)cycloalkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from hydrogen, halo, -CN, perfluoro(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, (C₁-C₆)alkoxy, perfluoro(C₁-C₆)alkoxy, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(NH)-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, H(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N((C₁-C₆)alkyl)]-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-[N((C₁-C₆)alkyl)]-, H₂N-SO₂-, [(C₁-C₆)alkyl]-NH-SO₂-, and [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-; wherein said (C₁-C₆)alkyl may also be additionally optionally substituted with an optionally substituted (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl or (C₃-C₁₀)cycloalkyl; wherein said optional substituents may be independently substituted from one, two, three or four radicals independently selected from halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy, and amino;

wherein each of said R^{10} (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl, or (C₃-C₁₀)cycloalkyl substituents may be optionally additionally substituted with one, two, three or four radicals independently selected from halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy, and
 5 amino;

R^{11} is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

ring "A" is (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₄-C₁₀)cycloalkyl, or (C₁-C₉)heterocycloalkyl; wherein two of said R^1 substituents on said (C₄-C₁₀)cycloalkyl and (C₁-C₉)heterocycloalkyl may optionally be attached to
 10 the same carbon atom and may optionally be taken together to be oxo;

ring "B" is (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₄-C₁₀)cycloalkyl, or (C₁-C₉)heterocycloalkyl;

"X" is -O- or $>C(R^4)_2$;

"Y" is $>NR^{11}$, $-(NR^{11})-(C=O)-$, $>C=O$, -O- or $>C(R^7)_2$; and

15 "Z" is -O-, -S-, $-(S=O)-$, or $-(SO_2)-$.

The term "alkyl" refers to a linear or branched-chain saturated, mono-unsaturated and poly-unsaturated hydrocarbyl substituent (*i.e.*, a substituent obtained from a hydrocarbon by removal of a hydrogen) containing from one to six carbon atoms; and in another embodiment, from one to four carbon
 20 atoms. Mono- and poly-unsaturated substituents, a so called alkenyl, has 2 to 6 carbon atoms. The alkenyl group may exist as the pure E (entgegen) form, the pure Z (zusammen) form, or any mixture thereof. Poly-unsaturated includes multiple double bonds and one or more triple bonds. Such triple bond containing alkyl groups, a so called alkynyl group, has 2 to 6 carbon
 25 atoms. Examples of such saturated substituents include methyl, ethyl, propyl (including n-propyl and isopropyl), butyl (including n-butyl, isobutyl, sec-butyl and tert-butyl), pentyl, iso-amyl, hexyl and the like. Examples of unsaturated alkyl include ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), iso-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, and the like. Examples of alkynyl include
 30 ethynyl, propynyl, butynyl, 3,3-dimethylbutynyl and the like.

13

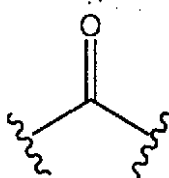
In some instances, the number of carbon atoms in a hydrocarbyl substituent (e.g., alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, aryl, etc.) is indicated by the prefix "C_x-C_y," wherein x is the minimum and y is the maximum number of carbon atoms in the substituent. Thus, for example, "C₁-C₆-alkyl" refers to an alkyl substituent containing from 1 to 6 carbon atoms. Illustrating further, C₃-C₆-cycloalkyl refers to saturated cycloalkyl containing from 3 to 6 carbon ring atoms.

As used herein, the term "perfluoro(C₁-C₆)alkyl" refers to an alkyl radical as described above substituted with one or more fluorine's including, but not limited to, fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, and the like.

The term "hydroxy" or "hydroxyl" refers to -OH. When used in combination with another term(s), the prefix "hydroxy" indicates that the substituent to which the prefix is attached is substituted with one or more hydroxy substituents. Compounds bearing a carbon to which one or more hydroxy substituents include, for example, alcohols, enols and phenol.

The term "cyano" (also referred to as "nitrile") means -CN, which also may be depicted as -C≡N.

The term "carbonyl" means -C(O)-, >C=O, -(C=O)-, and which also may be depicted as:

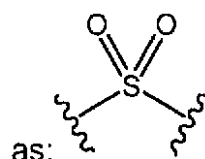


The term "amino" refers to -NH₂.

The term "oxo" refers to =O.

The term "alkoxy" refers to an alkyl linked to an oxygen, which may also be represented as: -O-R, wherein the R represents the alkyl group. Examples of alkoxy include methoxy, ethoxy, propoxy and butoxy.

The term "sulfonyl" refers to $-S(O)_2-$, which also may be depicted



Thus, for example, "alkyl-sulfonyl-alkyl" refers to alkyl- $S(O)_2$ -alkyl. Examples of alkylsulfonyl include methylsulfonyl, ethylsulfonyl, and propylsulfonyl.

5 As used herein, the term "cycloalkyl" is defined to include saturated or unsaturated (non aromatic), bridged, polycyclic, spirocyclic or fused polycyclic 3 to 10 membered hydrocarbon rings (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, cyclononyl, bicyclo[2.2.1]heptanyl, bicyclo[3.2.1]octanyl and bicyclo[5.2.0]nonanyl, etc.);
10 optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents. Preferably, the cycloalkyl group has 3 to 6 carbon atoms. In one embodiment the cycloalkyl may optionally contain one, two or more non cumulative non aromatic double or triple bonds. Spirocyclic rings are one particular kind of cycloalkyl that occurs when a ring is formed around one carbon atom as compared to a
15 fused ring in which a ring is formed through two common carbon atoms.

As used herein, the term "aryl" is defined to include all-carbon monocyclic or fused-ring polycyclic (*i.e.*, rings which share adjacent pairs of carbon atoms) groups having a completely conjugated pi-electron system. The aryl group has 6, 8, 9 or 10 carbon atoms in the ring(s). More
20 preferably, the aryl group has 6 or 10 carbon atoms in the ring(s). Most preferably, the aryl group has 6 carbon atoms in the ring(s). For example, as used herein, the term "(C₆-C₁₀)aryl" means aromatic radicals containing from 6 to 10 carbon atoms such as phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, anthracenyl, indanyl and the like. The aryl group is optionally substituted by 1
25 to 5 suitable substituents.

As used herein, the term "heteroaryl" is defined to include monocyclic or fused-ring polycyclic aromatic heterocyclic groups with one or more heteroatoms selected from O, S and N in one or more of said ring(s). The heteroaryl group has 5 to 12 ring atoms including one to five heteroatoms

independently selected from O, S, and N. One or more of said rings of said heterocyclic group may contain no heteroatoms. Preferably, the heteroaryl group has 5 to 10 ring atoms including one to four heteroatoms. More preferably, the heteroaryl group has 5 to 8 ring atoms including one, two or three heteroatoms. Most preferably, the heteroaryl group has 6 to 8 ring atoms including one or two heteroatoms. For example, as used herein, the term "(C₁-C₉)heteroaryl" means aromatic radicals containing at least one ring heteroatom independently selected from O, S and N and from 1 to 9 carbon atoms such as pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrrolyl, oxazolyl (e.g., 1,3-oxazolyl, 1,2-oxazolyl), thiazolyl (e.g., 1,2-thiazolyl, 1,3-thiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (e.g., 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oxadiazolyl (e.g., 1,2,3-oxadiazolyl), thiadiazolyl (e.g., 1,3,4-thiadiazolyl), quinolyl, isoquinolyl, benzothienyl, benzofuryl, indolyl, and the like. The heteroaryl group is optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents.

As used herein, the term "heterocycloalkyl" is defined to include a monocyclic, bridged, polycyclic, spirocyclic or fused polycyclic saturated or unsaturated non-aromatic 3 to 20 membered ring including 1 or more heteroatoms independently selected from O, S and N. One or more of said rings of said bridged, polycyclic or fused heterocyclic group may contain no heteroatoms. Examples of such heterocycloalkyl rings include azetidiny, tetrahydrofuranyl, imidazolidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, pyrazolidinyl, thiomorpholinyl, tetrahydrothiazinyl, tetrahydro-thiadiazinyl, morpholinyl, oxetanyl, tetrahydrodiazinyl, oxazinyl, oxathiazinyl, indolinyl, isoindolinyl, quinuclidinyl, chromanyl, isochromanyl, benzoxazinyl, and the like. Further examples of said heterocycloalkyl rings are tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, 1,3-oxazolidin-3-yl, isothiazolidine, 1,3-thiazolidin-3-yl, 1,2 pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3 tetrahydrothiazin-3-yl, 1,2-

tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3 tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oxazin-2-yl, 1,2,5-oxathiazin-4-yl and the like. The heterocycloalkyl ring is optionally substituted by 1 to 5 suitable substituents.

If substituents are described as being "independently selected" from a group, each substituent is selected independent of the other. Each substituent therefore may be identical to or different from the other substituent(s).

When an asymmetric center is present in a compound of formula I (hereinafter understood to mean formula I, Ia, Ib, Ic, Id or Ie), hereinafter referred to as a "compound of the invention," the compound may exist in the form of optical isomers (enantiomers). In one embodiment, the present invention comprises enantiomers and mixtures, including racemic mixtures of the compounds of formula I. In another embodiment, for compounds of formula I that contain more than one asymmetric center, the present invention comprises diastereomeric forms (individual diastereomers and mixtures thereof) of compounds. When a compound of formula I contains an alkenyl group or moiety, geometric isomers may arise.

The present invention comprises the tautomeric forms of compounds of formula I. Where structural isomers are interconvertible *via* a low energy barrier, tautomeric isomerism ('tautomerism') can occur. This can take the form of proton tautomerism in compounds of formula I containing, for example, an imino, keto, or oxime group, or so-called valence tautomerism in compounds which contain an aromatic moiety. It follows that a single compound may exhibit more than one type of isomerism. The various ratios of the tautomers in solid and liquid form is dependent on the various substituents on the molecule as well as the particular crystallization technique used to isolate a compound.

Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the present invention when possible include those derived from inorganic acids, such as hydrochloric, hydrobromic, hydrofluoric, boric, fluoroboric, phosphoric, metaphosphoric, nitric, carbonic, sulfonic, and sulfuric

15

-10-

acids, and organic acids such as acetic, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isothionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic, trifluoromethanesulfonic, succinic, toluenesulfonic, tartaric, and trifluoroacetic acids. Suitable organic acids
5 generally include, for example, aliphatic, cycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, carboxylic, and sulfonic classes of organic acids.

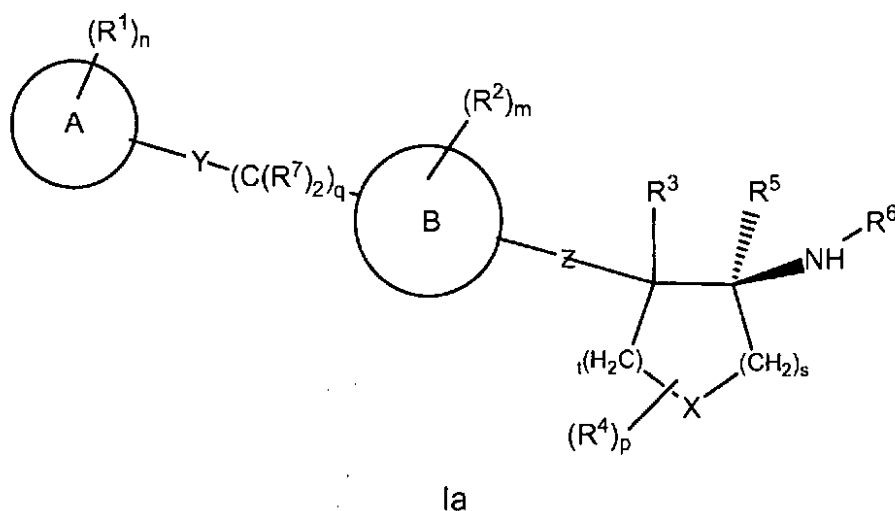
Furthermore, where the compounds of the invention carry an acidic moiety, suitable pharmaceutically acceptable salts thereof may include alkali metal salts, e.g., sodium or potassium salts; alkaline earth metal salts, e.g.,
10 calcium or magnesium salts; and salts formed with suitable organic ligands, e.g., quaternary ammonium salts. In another embodiment, base salts are formed from bases which form non-toxic salts, including aluminum, arginine, benzathine, choline, diethylamine, diolamine, glycine, lysine, meglumine, olamine, tromethamine and zinc salts.

15 In one embodiment, hemisalts of acids and bases may also be formed, for example, hemisulphate and hemicalcium salts.

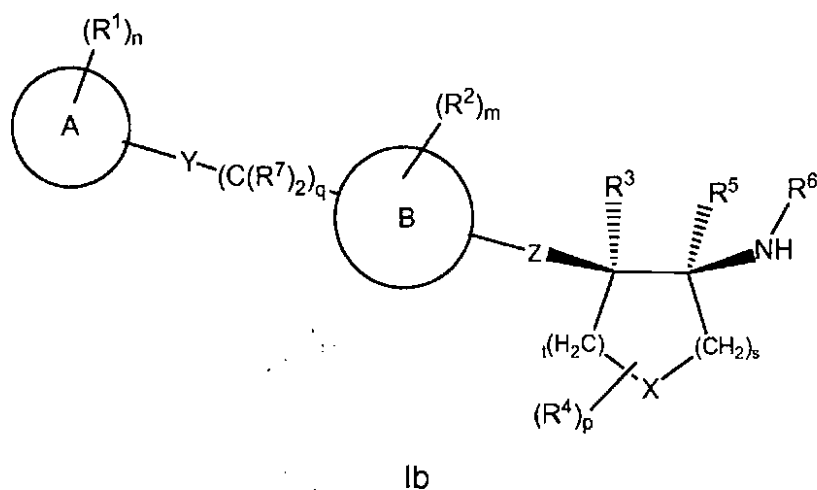
The present invention also includes isotopically labelled compounds, which are identical to those recited in formula I, but for the fact that one or more atoms are replaced by an atom having an atomic mass or mass number
20 different from the atomic mass or mass number usually found in nature. Examples of isotopes that may be incorporated into compounds of the present invention include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, sulfur, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively. Compounds of the present
25 invention, and pharmaceutically acceptable salts of said compounds or which contain the aforementioned isotopes and/or other isotopes of other atoms are within the scope of this invention. Certain isotopically labelled compounds of the present invention, for example those into which radioactive isotopes such as ^3H and ^{14}C are incorporated, are useful in drug and/or substrate tissue
30 distribution assays. Tritiated, *i.e.*, ^3H , and carbon-14, *i.e.*, ^{14}C , isotopes are particularly preferred for their ease of preparation and detectability. Further,

substitution with heavier isotopes such as deuterium, *i.e.*, ^2H , may afford certain therapeutic advantages resulting from greater metabolic stability, for example increased in vivo half-life or reduced dosage requirements and, hence, may be preferred in some circumstances. Isotopically labelled compounds of formula I of this invention may generally be prepared by carrying out the procedures disclosed in the Schemes and/or in the Examples and Preparations below, by substituting a readily available isotopically labelled reagent for a non-isotopically labelled reagent.

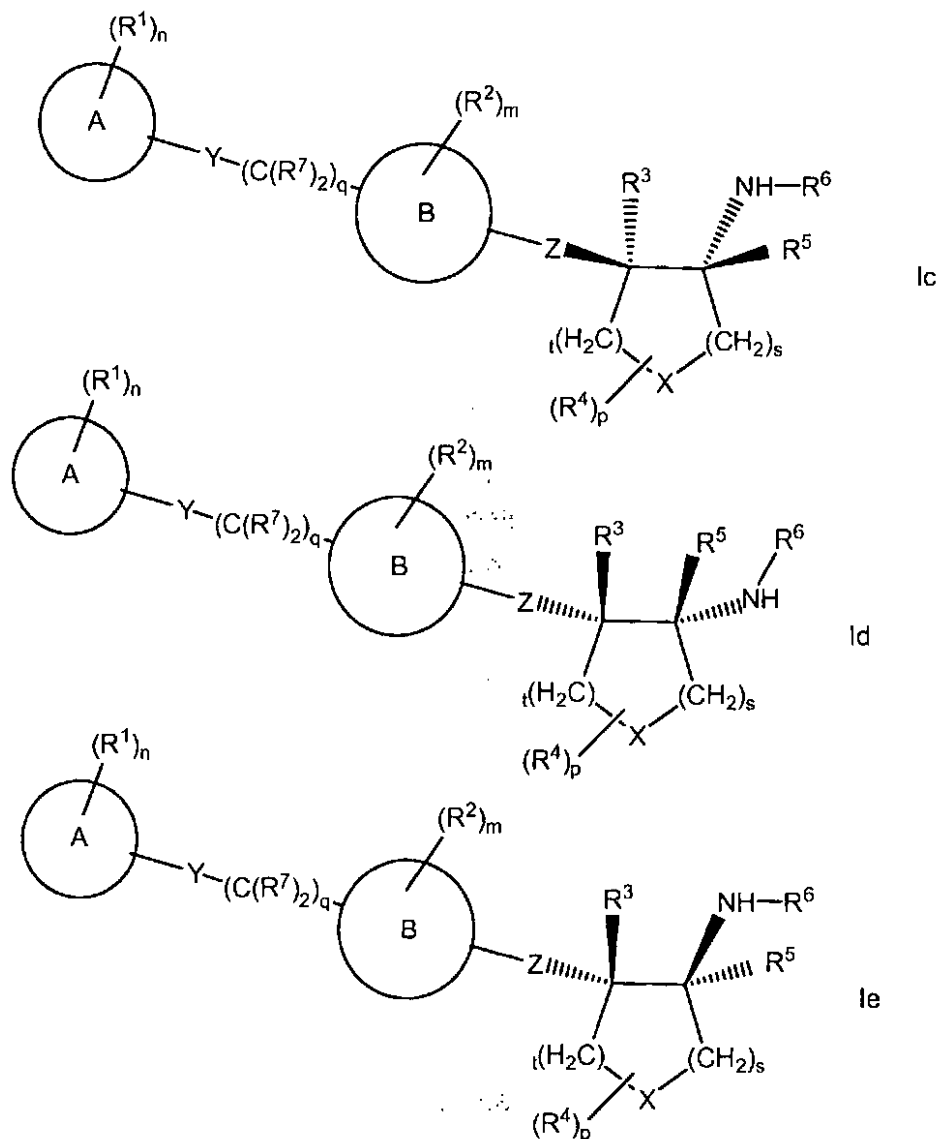
One embodiment of the present invention relates to compounds of the Formula:



Another embodiment of the present invention relates to compounds of the Formula:



One skilled in the art will appreciate that compounds of formula I can exist as alternate stereoisomers including the following:



Another embodiment of the present invention (the so called ethers)
 5 relates to compounds of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein "Z" is -O-.

Another embodiment of the present invention (the so called thioethers)
 relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein "Z" is -S-.

10 Another embodiment of the present invention (the so called sulfoxides)
 relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein "Z" is -(S=O)-.

Another embodiment of the present invention (the so called sulfones) relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein "Z" is $-(SO_2)-$.

Another embodiment of the present invention (the so called furans or
5 pyrans) relate to compounds of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein X is $-O-$. The present inventors have a particular interest in these furans and pyrans particularly as they can be segregated according to combinations with other embodiments of which the "Z" embodiments are of particular note.

Another embodiment of the present invention (the so called
10 cyclopentyls or cyclohexyls) relate to compounds of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein X is $>C(R^4)_2$, more specifically wherein each R^4 is hydrogen. The present inventors also have a particular interest in these cyclopentyls or cyclohexyls particularly as they can be segregated according to combinations with other embodiments of which the "Z" embodiments are of particular note.

15 Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein ring "A" is phenyl; more specifically wherein n is zero, one or two; more specifically wherein R^1 is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$,
20 $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, and $(C_1-C_6)alkyl$; wherein said $(C_1-C_6)alkyl$ is optionally substituted with one, two, three or four R^9 . The present inventors also have a particular interest in these "A" phenyl compounds particularly as they can be segregated according to combinations with other embodiments of which the
25 "cyclopentyls" or "cyclohexyls" and/or the "Z" embodiments are of particular note.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein ring "A" is $(C_1-C_9)heteroaryl$; more specifically wherein n is zero, one or two; and more specifically wherein R^1 is
30 selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$,

-O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with one, two, three or four R⁹. The present inventors also have a particular interest is these "A" (C₁-C₉)heteroaryl compounds particularly as they can be segregated according to combinations with other embodiments of which the "X" "cyclopentyls" or "cyclohexyls" and/or the "Z" embodiments are of particular note.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein ring "A" is (C₁-C₉)heterocycloalkyl; more specifically wherein n is zero, one or two; and more specifically wherein R¹ is selected from the group consisting of oxo, hydrogen, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with one, two, three or four R⁹. The present inventors also have a particular interest in these "A" (C₁-C₉)heterocycloalkyl compounds particularly as they can be segregated according to combinations with other embodiments of which the "X" "cyclopentyls" or "cyclohexyls" and/or the "Z" embodiments are of particular note.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein ring "A" is (C₄-C₁₀)cycloalkyl; more specifically wherein n is zero, one or two; and more specifically wherein R¹ is selected from the group consisting of oxo, hydrogen, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with one, two, three or four R⁹. The present inventors also have a particular interest is these "A" (C₄-C₁₀)cycloalkyl compounds particularly as they can be segregated according to combinations

with other embodiments of which the "X" "cyclopentyls" or "cyclohexyls" and/or the "Z" embodiments are of particular note.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein R¹ is (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl, cyano or halogen and is in the *ortho* or *para* position relative to Y.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein ring "B" is phenyl; more specifically wherein m is zero or one; more specifically wherein R² is hydrogen, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with one, two, three or four R⁹. The present inventors also have a heightened particular interest in these "B" phenyl compounds particularly as they can be segregated according to combinations with other embodiments of which the "X" "cyclopentyls" or "cyclohexyls" and/or the "Z" embodiments are of particular note. Each of these embodiments also form additional embodiments of interest with the "A" ring embodiments described above.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein ring "B" is (C₁-C₉)heteroaryl; more specifically wherein m is zero or one; and more specifically wherein R² is hydrogen, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with one, two, three or four R⁹. The present inventors also have a heightened particular interest in these "B" (C₁-C₉)heteroaryl compounds particularly as they can be segregated according to combinations with other embodiments of which the "X" "cyclopentyls" or "cyclohexyls" and/or the "Z" embodiments are of particular note. Each of these embodiments also form additional embodiments of interest with the "A" ring embodiments described above.

15

-16-

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein ring "B" is (C₁-C₉)heterocycloalkyl; more specifically wherein n is zero or one; and more specifically wherein R² is hydrogen, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸,
5 -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸,
-O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸,
-SO₂-N(R⁸)₂, and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with one, two, three or four R⁹. The present inventors also have a heightened particular interest in these "B" (C₁-C₉)heterocycloalkyl compounds
10 particularly as they can be segregated according to combinations with other embodiments of which the "X" "cyclopentyls" or "cyclohexyls" and/or the "Z" embodiments are of particular note. Each of these embodiments also form additional embodiments of interest with the "A" ring embodiments described above.

15 Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein ring "B" is (C₄-C₁₀)cycloalkyl; more specifically wherein m is zero or one; and more specifically wherein R² is hydrogen, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸,
-(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸,
20 -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with one, two, three or four R⁹. The present inventors also have a heightened particular interest in these "B" (C₄-C₁₀)cycloalkyl compounds particularly as they can be segregated according to combinations with other embodiments of which the
25 "X" "cyclopentyls" or "cyclohexyls" and/or the "Z" embodiments are of particular note. Each of these embodiments also form additional embodiments of interest with the "A" ring embodiments described above.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein R² is (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkyl,
30 cyano or halogen.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein R^2 is hydrogen.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein R^4 is hydrogen.

5 Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein p is two and both R^4 are taken together to form oxo.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein p is two and each R^4 is
10 (C_1-C_6) alkyl.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein q is zero.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein Y is absent.

15 Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein Y is -O-.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein Y is $>C(R^7)_2$.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of
20 the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein R^6 is (C_1-C_5) alkyl-(C=O)-.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein R^6 is $[(C_1-C_3)$ alkyl] $_2$ N-(C=O)-, wherein said (C_1-C_2) alkyl moieties may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a four to six membered
25 heterocyclic ring.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein R^6 is (C_1-C_5) alkyl-SO₂-.

Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein R^6 is (C_3-C_5) cycloalkyl-SO₂-.

30 Another embodiment of the present invention relates to a compound of the Formula I (or Ia, Ib, Ic, Id or Ie), wherein R^6 is $[(C_1-C_3)$ alkyl] $_2$ N-SO₂-;

19

wherein said (C₁-C₂)alkyl moieties may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a four to six membered heterocyclic ring.

Another embodiment of the invention also relates to each of the individual compounds described as Examples 1-54 in the Examples section of this specification, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

Specific preferred compounds of the invention include:

Propane-2-sulfonic acid [(3S,4S)-4-(2'-cyano-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amide;

10 Propane-2-sulfonic acid [(3S,4S)-4-(2'-cyano-4'-fluoro-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amide;

Propane-2-sulfonic acid [(3S,4S)-4-(2',4'-difluoro-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amide;

15 Propane-2-sulfonic acid {(3S,4S)-4-[4-(5-cyano-thiophen-2-yl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide;

Propane-2-sulfonic acid {(1S,2R)-2-[4-(5-cyano-thiophen-2-yl)-3-fluorophenoxy]-cyclopentyl}-amide;

Propane-2-sulfonic acid {(1S,2R)-2-[4-(5-cyano-thiophen-2-yl)-phenoxy]-cyclopentyl}-amide;

20 Propane-2-sulfonic acid {(1S,2R)-2-[3-fluoro-4-(2-methanesulfonylamino-ethyl)-phenoxy]-cyclopentyl}-amide;

Propane-2-sulfonic acid {(3S,4S)-4-[5-(2-cyano-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide;

25 Propane-2-sulfonic acid {(1S,2R)-2-[6-(2-cyano-4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-cyclohexyl}-amide; and

Propane-2-sulfonic acid {(1S,2R)-2-[6-(5-cyano-thiophen-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-cyclohexyl}-amide;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

Other specific compounds of the invention, and the pharmaceutically acceptable salts thereof, include the following:

Propane-2-sulfonic acid [4-(4-benzyl-phenoxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amide;

Propane-2-sulfonic acid {4-[4-(1-phenyl-ethyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide;

5 Propane-2-sulfonic acid {4-[4-(hydroxy-phenyl-methyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide;

Propane-2-sulfonic acid [4-(4-benzoyl-phenoxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amide;

10 Propane-2-sulfonic acid [4-(4-phenoxy-methyl-phenoxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amide;

Propane-2-sulfonic acid {4-[4-(pyrrolidine-1-carbonyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide;

Propane-2-sulfonic acid {4-[3-fluoro-4-(2-oxo-pyrrolidin-1-ylmethyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide;

15 Propane-2-sulfonic acid {4-[4-(1,1-dioxo-1 λ 6*-isothiazolidin-2-ylmethyl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide;

Propane-2-sulfonic acid [4-(4-phenoxy-phenoxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amide;

20 N-{4-[4-(Propane-2-sulfonylamino)-tetrahydro-furan-3-yloxy]-phenyl}-benzamide;

Propane-2-sulfonic acid {4-[4-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide;

2-[2-Fluoro-4-(tetrahydro-furan-3-yloxy)-phenyl]-isothiazolidine 1,1-dioxide; compound with propane-2-sulfonic acid amide;

25 N-[4-(2'-Cyano-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-methanesulfonamide;

3-[4-(2'-Cyano-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-1,1-dimethyl-sulfonylurea;

30 Propane-2-sulfonic acid {4-[5-(2-cyano-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide; and

Propane-2-sulfonic acid {4-[5-(2-cyano-phenyl)-pyrimidin-2-yloxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide.

The compounds of Formula I and the pharmaceutically acceptable salts thereof are useful for the treatment of a variety of neurological and psychiatric disorders associated with glutamate dysfunction, including: acute neurological and psychiatric disorders such as cerebral deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, hypoglycemic neuronal damage, dementia (including AIDS-induced dementia), Alzheimer's disease, Huntington's Chorea, amyotrophic lateral sclerosis, ocular damage, retinopathy, cognitive disorders, idiopathic and drug- induced Parkinson's disease, muscular spasms and disorders associated with muscular spasticity including tremors, epilepsy, convulsions, migraine (including migraine headache), urinary incontinence, substance tolerance, substance withdrawal (including, substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.), psychosis, schizophrenia, anxiety (including generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder and obsessive compulsive disorder), mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders), trigeminal neuralgia, hearing loss, tinnitus, macular degeneration of the eye, emesis, brain edema, pain (including acute and chronic pain states, severe pain, intractable pain, neuropathic pain, and post-traumatic pain), tardive dyskinesia, sleep disorders (including narcolepsy), attention deficit/hyperactivity disorder, attention deficit disorder, and conduct disorder. Accordingly, in one embodiment, the invention provides a method for treating a condition in a mammal, such as a human, selected from the conditions above, comprising administering an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof to the mammal. The mammal is preferably a mammal in need of such treatment or prevention.

The term "treating", as used herein, unless otherwise indicated, means reversing, alleviating, modulating, inhibiting the progress of, or preventing the

disorder or condition to which such term applies, or one or more symptoms of such disorder or condition. The term "treatment", as used herein, unless otherwise indicated, refers to the act of treating as "treating" is defined immediately above.

5 As an example, the invention provides a method for treating a condition selected from migraine, anxiety disorders, schizophrenia, and epilepsy. Exemplary anxiety disorders are generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, panic disorder, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder. As another example, the invention provides a method
10 for treating depression selected from Major Depression, Chronic Depression (Dysthymia), Seasonal Depression (Seasonal Affective Disorder), Psychotic Depression, and Postpartum Depression. As another example, the invention provides a method for treating a sleep disorder selected from insomnia and sleep deprivation.

15 In another embodiment, the invention comprises methods of treating a condition in a mammal, such as a human, by administering an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the condition is selected from the group consisting of atherosclerotic cardiovascular diseases, cerebrovascular diseases and
20 peripheral arterial diseases, to the mammal. The mammal is preferably a mammal in need of such treatment or prevention. Other conditions that can be treated in accordance with the present invention include hypertension and angiogenesis.

In another embodiment, the present invention provides methods of
25 treating neurological and psychiatric disorders associated with glutamate dysfunction, comprising administering to a mammal, preferably a mammal in need thereof, an amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof effective in treating such disorders.

The compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt
30 thereof is optionally used in combination with another active agent. Such an active agent may be, for example, an atypical antipsychotic or an AMPA

21

potentiator. Accordingly, another embodiment of the invention provides methods of treating neurological and psychiatric disorders associated with glutamate dysfunction, comprising administering to a mammal an effective amount of a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof and further comprising administering another active agent.

As used herein, the term "another active agent" refers to any therapeutic agent, other than the compound of Formula (I), or salt thereof, that is useful for the treatment of a subject disorder. Examples of additional therapeutic agents include antidepressants, antipsychotics, anti-pain, anti-Alzheimer's and anti-anxiety agents. Examples of particular classes of antidepressants that can be used in combination with the compounds of the invention include norepinephrine reuptake inhibitors, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), NK-1 receptor antagonists, monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs), corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, α -adrenoreceptor antagonists, and atypical antidepressants. Suitable norepinephrine reuptake inhibitors include tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics. Examples of suitable tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics include amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, trimipramine, dothiepin, butriptyline, iprindole, lofepramine, nortriptyline, protriptyline, amoxapine, desipramine and maprotiline. Examples of suitable selective serotonin reuptake inhibitors include fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. Examples of monoamine oxidase inhibitors include isocarboxazid, phenelzine, and tranylcyclopramine. Examples of suitable reversible inhibitors of monoamine oxidase include moclobemide. Examples of suitable serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors of use in the present invention include venlafaxine. Examples of suitable atypical anti-depressants include bupropion, lithium, nefazodone, trazodone and viloxazine. Examples of anti-Alzheimer's agents include Donepezil, NMDA receptor antagonists such as memantine; and cholinesterase inhibitors such as donepezil and galantamine.

Examples of suitable classes of anti-anxiety agents that can be used in combination with the compounds of the invention include benzodiazepines and serotonin 1A (5-HT_{1A}) agonists or antagonists, especially 5-HT_{1A} partial agonists, and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Suitable benzodiazepines include alprazolam, chlordiazepoxide, clonazepam, chlorazepate, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam, and prazepam. Suitable 5-HT_{1A} receptor agonists or antagonists include buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone. Suitable atypical antipsychotics include paliperidone, bifeprunox, ziprasidone, risperidone, aripiprazole, olanzapine, and quetiapine. Suitable nicotine acetylcholine agonists include ispronidine, varenicline and MEM 3454. Anti-pain agents include pregabalin, gabapentin, clonidine, neostigmine, baclofen, midazolam, ketamine and ziconotide.

The invention is also directed to pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Detailed Description of the Invention

The compounds of the Formula I may be prepared by the methods described below, together with synthetic methods known in the art of organic chemistry, or modifications and derivatisations that are familiar to those of ordinary skill in the art.

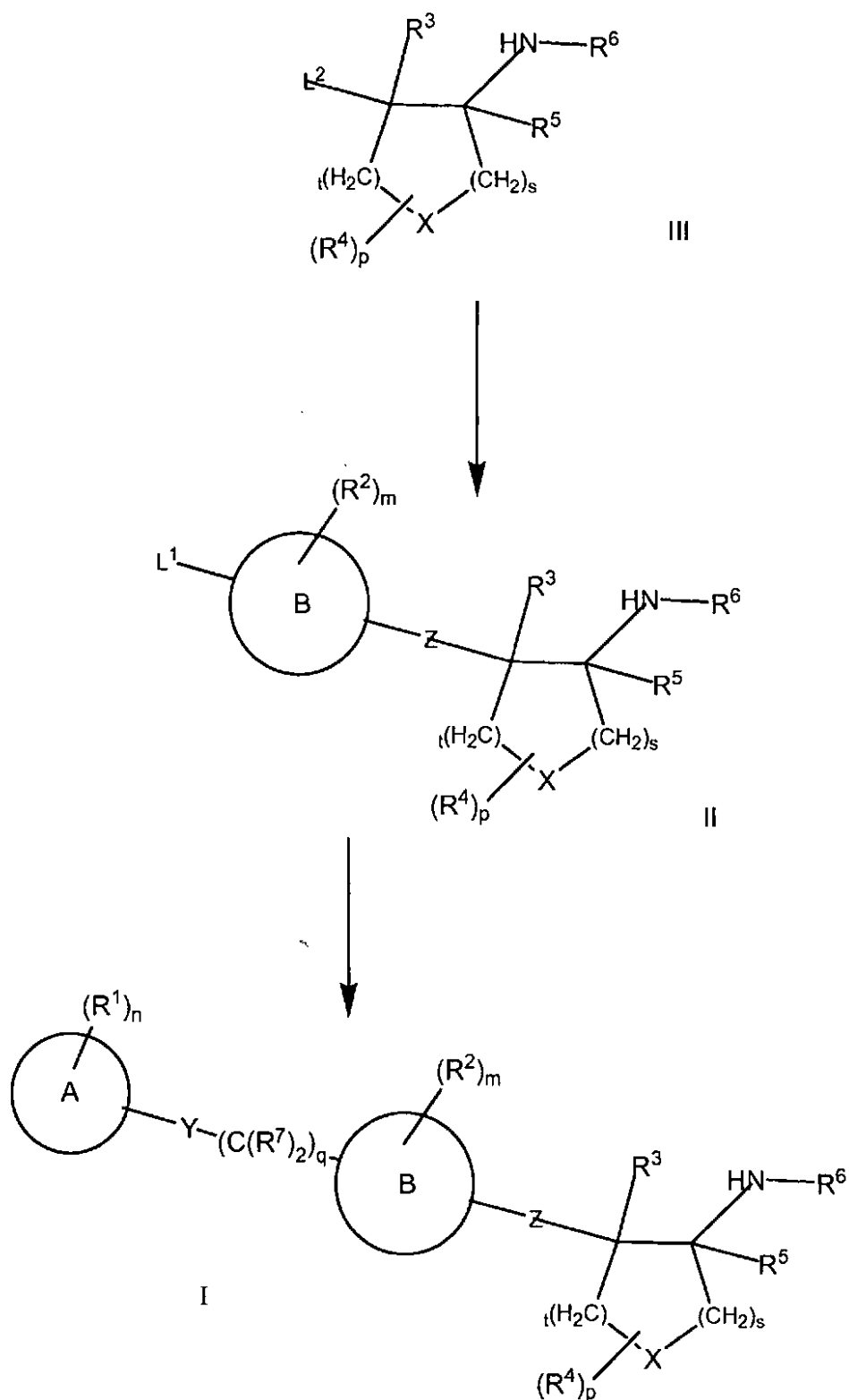
During any of the following synthetic sequences it may be necessary and/or desirable to protect sensitive or reactive groups on any of the molecules concerned. This can be achieved by means of conventional protecting groups, such as those described in T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, which is hereby incorporated by reference.

As appreciated by the artisan, the use of Formula I is a convenience and the invention is understood to include each and every species falling thereunder as though individually set forth herein. Thus, the invention contemplates each species separately and any and all combinations of such

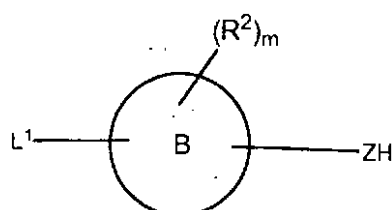
22

species. More specifically, in the Scheme that follows, R^1 through R^{11} , m, n, p, q, s, t, w, A, B, X, Y, and Z are as defined above.

Scheme 1

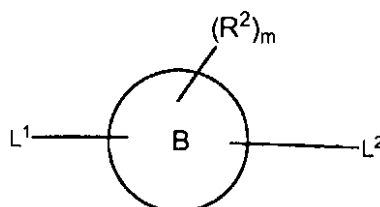


Scheme 1 refers to the preparation of compounds of the Formula I. Referring to Scheme 1, an aryl halide of Formula II, wherein L^1 is iodo, bromo or a triflate, may be coupled to a suitably substituted aryl boronic acid of structure $(R^1)_n\text{-ArB(OH)}_2$, wherein Ar represents a suitably substituted aryl or heteroaryl group and B is boron, under standard palladium catalyzed cross-coupling reaction conditions well known to one of ordinary skill in the art to provide the compound of Formula I. [Suzuki, A., Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147-169 (1999), Miyaura and Suzuki, Chemical Reviews, 95, 2457-2483 (1995).] The compounds of Formula II may be prepared from the compounds of Formula III via displacement of L^2 , wherein L^2 may be halo, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ (-OMs), or $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (-OTf), with a reactant



wherein Z is O or S. Typical conditions involve reaction in an organic solvent such as acetonitrile in the presence of a base such as cesium carbonate at elevated temperature such as 150°C . In the case where Z is S the product II or I may be further oxidized to afford $>\text{S}=\text{O}$ or $>\text{SO}_2$ with a reagent such as a peroxide (such as mCPBA) in a solvent such as methylene chloride at room temperature.

Alternately, the compound of Formula III may be converted to a compound of Formula II, wherein L^2 is ZH and Z is O or S, by nucleophilic aromatic substitution (such as reaction with an aryl tin, such as SnAr) reaction with an appropriately substituted aryl reagent



wherein L^2 is halo or $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (-OTf) according to methods analogous to those described in Withbroe, G. J.; Singer, R. A.; Sieser, J. E. "Streamlined

Synthesis of the Bippyphos Family of Ligands and Cross-Coupling Applications" *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 480-489. Typical conditions involve reaction in an organic solvent such as ethanol in the presence of a base such as potassium hydroxide, a catalyst, such as a palladium (such as Pd2(dba)₃), and a ligand, such as 1-[2-[bis(tert-butyl)phosphino]phenyl]-3,5-diphenyl-1H-pyrazole (bippyphos), at elevated temperature such as 80°C.

Alternatively, a compound of Formula I may be prepared from a compound of Formula II, wherein L¹ is a silyl group (such as trimethylsilyl) by first converting the silyl group to a halide, such as by reaction with a halogenating reagent such as potassium bromide/*N*-chlorosuccinimide (NCS) in the presence of an acid (such as acetic acid) followed by arylation as described above. Suitable solvents for the halogenation include alcohols such as methanol or ethanol. The reaction may be conducted at a temperature of about 10°C to about 60°C for about 10 to about 120 minutes.

Alternatively, a compound of Formula I wherein q is zero and Y is O or NR⁷ may be prepared by reaction of a compound of Formula II wherein L¹ is NH₂ or OH by reaction with an aryl halide in the presence of a catalyst.

Alternatively, when q is two or three, one skilled in the art will appreciate that numerous coupling reactions of two suitably functionalized alkyl groups may afford the compounds of Formula I. Such reactions are within the skill of the art.

The compound of Formula II may be prepared from a compound of Formula III by coupling with a suitably substituted Aryl Grignard in an ethereal solvent such as THF at about -30°C to about room temperature. A catalyst, such as palladium or copper, may facilitate the reaction.

The compounds of Formula III are commercially available or may be made by methods well known to those skilled in the art or may be prepared by routine methods known in the art (such as those methods disclosed in standard reference books such as the COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (published by Wiley-Interscience)).

The compounds of Formula I may be separated into the enantiomerically pure isomers according to methods well known to those skilled in the art and described in detail in the Example section herein.

The compounds of this invention may be used in the form of salts
5 derived from inorganic or organic acids. The acid addition salts of the base compounds of this invention are readily prepared by treating the base compound with a substantially equivalent amount of the chosen mineral or organic acid in an aqueous solvent medium or in a suitable organic solvent such as methanol or ethanol. Upon careful evaporation of the solvent, the
10 desired solid salt is obtained.

Base salts can easily be prepared by treating the corresponding acidic compounds with an aqueous solution containing the desired pharmaceutically acceptable cations, and then evaporating the resulting solution to dryness, preferably under reduced pressure. Alternatively, they may also be prepared
15 by mixing lower alkanolic solutions of the acidic compounds and the desired alkali metal alkoxide together, and then evaporating the resulting solution to dryness in the same manner as before. In either case, stoichiometric quantities of reagents are preferably employed in order to ensure completeness of the reaction and maximum product yields.

20 Where a salt is intended to be administered to a patient (as opposed to, for example, being used in an *in vitro* context), the salt preferably is pharmaceutically acceptable. The term "pharmaceutically acceptable salt" refers to a salt prepared by combining a compound of formula I with an acid whose anion, or a base whose cation, is generally considered suitable for
25 human consumption. Pharmaceutically acceptable salts are particularly useful as products of the methods of the present invention because of their greater aqueous solubility relative to the parent compound. For use in medicine, the salts of the compounds of this invention are non-toxic "pharmaceutically acceptable salts."

30 Typically, a compound of the invention is administered in an amount effective to treat or prevent a condition as described herein. The compounds

of the invention are administered by any suitable route in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment or prevention intended. Therapeutically effective doses of the compounds required to treat or prevent the progress of the medical
5 condition are readily ascertained by one of ordinary skill in the art using preclinical and clinical approaches familiar to the medicinal arts.

The compounds of the invention may be administered orally. Oral administration may involve swallowing so that the compound enters the gastrointestinal tract, or buccal or sublingual administration may be employed
10 by which the compound enters the blood stream directly from the mouth.

In another embodiment, the compounds of the invention may be administered directly into the blood stream, into muscle, or into an internal organ. Suitable means for parenteral administration include intravenous, intraarterial, intraperitoneal, intrathecal, intraventricular, intraurethral,
15 intrasternal, intracranial, intramuscular and subcutaneous. Suitable devices for parenteral administration include needle (including microneedle) injectors, needle-free injectors and infusion techniques.

In another embodiment, the compounds of the invention may be administered topically to the skin or mucosa, that is, dermally or
20 transdermally. In another embodiment, the compounds of the invention may be administered intranasally or by inhalation. In another embodiment, the compounds of the invention may be administered rectally or vaginally. In another embodiment, the compounds of the invention may be administered directly to the eye or ear.

25 The dosage regimen for the compounds and/or compositions containing the compounds is based on a variety of factors, including the type, age, weight, sex and medical condition of the patient; the severity of the condition; the route of administration; and the activity of the particular compound employed. Thus, the dosage regimen may vary widely. Dosage
30 levels of the order from about 0.01 mg to about 100 mg per kilogram of body weight per day are useful in the treatment or prevention of the above-

-30-

indicated conditions. In one embodiment, the total daily dose of a compound of the invention (administered in single or divided doses) is typically from about 0.01 to about 100 mg/kg. In another embodiment, total daily dose of the compound of the invention is from about 0.1 to about 50 mg/kg, and in
5 another embodiment, from about 0.5 to about 30 mg/kg (*i.e.*, mg compound of the invention per kg body weight). In one embodiment, dosing is from 0.01 to 10 mg/kg/day. In another embodiment, dosing is from 0.1 to 1.0 mg/kg/day. Dosage unit compositions may contain such amounts or submultiples thereof to make up the daily dose. In many instances, the administration of the
10 compound will be repeated a plurality of times in a day (typically no greater than 4 times). Multiple doses per day typically may be used to increase the total daily dose, if desired.

For oral administration, the compositions may be provided in the form of tablets containing 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0,
15 75.0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 or 500 milligrams of the active ingredient for the symptomatic adjustment of the dosage to the patient. A medicament typically contains from about 0.01 mg to about 500 mg of the active ingredient, or in another embodiment, from about 1mg to about 100 mg of active ingredient. Intravenously, doses may range from about 0.1 to about 10
20 mg/kg/minute during a constant rate infusion.

Suitable subjects according to the present invention include mammalian subjects. Mammals according to the present invention include, but are not limited to, canine, feline, bovine, caprine, equine, ovine, porcine, rodents, lagomorphs, primates, and the like, and encompass mammals in
25 utero. In one embodiment, humans are suitable subjects. Human subjects may be of either gender and at any stage of development.

In another embodiment, the invention comprises the use of one or more compounds of the invention for the preparation of a medicament for the treatment or prevention of the conditions recited herein.

30 For the treatment or prevention of the conditions referred to above, a compound of the invention can be administered as the compound per se.

Alternatively, pharmaceutically acceptable salts of the compounds are suitable for medical applications because of their greater aqueous solubility relative to the parent compounds.

In another embodiment, the present invention comprises pharmaceutical compositions. Such pharmaceutical compositions comprise a compound of the invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof presented with a pharmaceutically-acceptable carrier. The carrier can be a solid, a liquid, or both, and may be formulated with the compound as a unit-dose composition, for example, a tablet, which can contain from 0.05% to 95% by weight of the active compounds. A compound of the invention may be coupled with suitable polymers as targetable drug carriers. Other pharmacologically active substances can also be present.

The compounds of the present invention and the pharmaceutically acceptable salts thereof may be administered by any suitable route, preferably in the form of a pharmaceutical composition adapted to such a route, and in a dose effective for the treatment or prevention intended. The active compounds, pharmaceutically acceptable salts thereof and compositions, for example, may be administered orally, rectally, parenterally, or topically.

Oral administration of a solid dose form may be, for example, presented in discrete units, such as hard or soft capsules, pills, cachets, lozenges, or tablets, each containing a predetermined amount of at least one compound of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In another embodiment, the oral administration may be in a powder or granule form. In another embodiment, the oral dose form is sub-lingual, such as, for example, a lozenge. In such solid dosage forms, the compounds of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof are ordinarily combined with one or more adjuvants. Such capsules or tablets may contain a controlled-release formulation. In the case of capsules, tablets, and pills, the dosage forms also may comprise buffering agents or may be prepared with enteric coatings.

In another embodiment, oral administration may be in a liquid dose form. Liquid dosage forms for oral administration include, for example, pharmaceutically acceptable emulsions, solutions, suspensions, syrups, and elixirs containing inert diluents commonly used in the art (e.g., water). Such compositions also may comprise adjuvants, such as wetting, emulsifying, suspending, flavoring (e.g., sweetening), and/or perfuming agents.

In another embodiment, the present invention comprises a parenteral dose form. "Parenteral administration" includes, for example, subcutaneous injections, intravenous injections, intraperitoneally, intramuscular injections, intrasternal injections, and infusion. Injectable preparations (e.g., sterile injectable aqueous or oleaginous suspensions) may be formulated according to the known art using suitable dispersing, wetting agents, and/or suspending agents.

In another embodiment, the present invention comprises a topical dose form. "Topical administration" includes, for example, transdermal administration, such as via transdermal patches or iontophoresis devices, intraocular administration, or intranasal or inhalation administration. Compositions for topical administration also include, for example, topical gels, sprays, ointments, and creams. A topical formulation may include a compound which enhances absorption or penetration of the active ingredient through the skin or other affected areas. When the compounds of this invention and the pharmaceutically acceptable salts thereof are administered by a transdermal device, administration will be accomplished using a patch either of the reservoir and porous membrane type or of a solid matrix variety. Typical formulations for this purpose include gels, hydrogels, lotions, solutions, creams, ointments, dusting powders, dressings, foams, films, skin patches, wafers, implants, sponges, fibres, bandages and microemulsions. Liposomes may also be used. Typical carriers include alcohol, water, mineral oil, liquid petrolatum, white petrolatum, glycerin, polyethylene glycol and propylene glycol. Penetration enhancers may be incorporated - see, for

example, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Formulations suitable for topical administration to the eye include, for example, eye drops wherein the compound of this invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof is dissolved or suspended in suitable carrier. A typical formulation suitable for ocular or aural administration may be in the form of drops of a micronised suspension or solution in isotonic, pH-adjusted, sterile saline. Other formulations suitable for ocular and aural administration include ointments, biodegradable (e.g. absorbable gel sponges, collagen) and non-biodegradable (e.g. silicone) implants, wafers, lenses and particulate or vesicular systems, such as niosomes or liposomes. A polymer such as crossed-linked polyacrylic acid, polyvinylalcohol, hyaluronic acid, a cellulosic polymer, for example, hydroxypropylmethylcellulose, hydroxyethylcellulose, or methyl cellulose, or a heteropolysaccharide polymer, for example, gelatin gum, may be incorporated together with a preservative, such as benzalkonium chloride. Such formulations may also be delivered by iontophoresis.

For intranasal administration or administration by inhalation, the active compounds of the invention or the pharmaceutically acceptable salts thereof are conveniently delivered in the form of a solution or suspension from a pump spray container that is squeezed or pumped by the patient or as an aerosol spray presentation from a pressurized container or a nebulizer, with the use of a suitable propellant. Formulations suitable for intranasal administration are typically administered in the form of a dry powder (either alone, as a mixture, for example, in a dry blend with lactose, or as a mixed component particle, for example, mixed with phospholipids, such as phosphatidylcholine) from a dry powder inhaler or as an aerosol spray from a pressurized container, pump, spray, atomiser (preferably an atomiser using electrohydrodynamics to produce a fine mist), or nebuliser, with or without the use of a suitable propellant, such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane or 1,1,1,2,3,3,3-

heptafluoropropane. For intranasal use, the powder may comprise a bioadhesive agent, for example, chitosan or cyclodextrin.

In another embodiment, the present invention comprises a rectal dose form. Such rectal dose form may be in the form of, for example, a suppository. Cocoa butter is a traditional suppository base, but various alternatives may be used as appropriate.

Other carrier materials and modes of administration known in the pharmaceutical art may also be used. Pharmaceutical compositions of the invention may be prepared by any of the well-known techniques of pharmacy, such as effective formulation and administration procedures. The above considerations in regard to effective formulations and administration procedures are well known in the art and are described in standard textbooks. Formulation of drugs is discussed in, for example, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

The compounds of the present invention and the pharmaceutically acceptable salts thereof can be used, alone or in combination with other therapeutic agents, in the treatment or prevention of various conditions or disease states. The compound(s) of the present invention, pharmaceutically acceptable salts thereof and other therapeutic agent(s) may be administered simultaneously (either in the same dosage form or in separate dosage forms) or sequentially in any order. An exemplary therapeutic agent may be, for example, a metabotropic glutamate receptor agonist.

The administration of two or more compounds "in combination" means that the two compounds are administered closely enough in time that the presence of one alters the biological effects of the other. The two or more compounds may be administered simultaneously, concurrently or sequentially in any order. Additionally, simultaneous administration may be carried out by

mixing the compounds prior to administration or by administering the compounds at the same point in time but at different anatomic sites or using different routes of administration.

The phrases "concurrent administration," "co-administration,"
5 "simultaneous administration," and "administered simultaneously" mean that the compounds are administered in combination.

The present invention further comprises kits that are suitable for use in performing the methods of treatment or prevention described above. In one embodiment, the kit contains a first dosage form comprising one or more of
10 the compounds of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a container for the dosage, in quantities sufficient to carry out the methods of the present invention.

In another embodiment, the kit of the present invention comprises one or more compounds of the invention or a pharmaceutically acceptable salt
15 thereof.

Three compounds of the invention were subjected to single crystal X-ray structure determination to elucidate their absolute stereochemistry. Crystallographic data is provided below.

Representative crystals were surveyed (see individual compounds
20 below for characterization of data sets and diffractometers used). Friedel pairs were collected in order to facilitate the determination of the absolute configuration. Atomic scattering factors were taken from the International Tables for Crystallography, Vol. C, pp. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. All crystallographic calculations were facilitated by the
25 SHELXTL system, Version 5.1, Bruker AXS, 1997. All diffractometer data were collected at room temperature. Pertinent crystal, data collection, and refinement are summarized in Table I for each compound.

A trial structure was obtained by direct methods for each compound. These trial structures refined routinely. Hydrogen positions were calculated
30 wherever possible. The methyl hydrogens were located by difference Fourier techniques and then idealized. Any hydrogens on nitrogen were located by

difference Fourier techniques and allowed to refine. The hydrogen parameters were added to the structure factor calculations but were not refined. The shifts calculated in the final cycles of least squares refinement were all less than 0.1 of the corresponding standard deviations. Final R-
5 indices are given for each structure. A final difference Fourier revealed no missing or misplaced electron density for any of these structures.

Absolute configurations were determined by the method of Flack, *Acta Crystallogr.*, 1983 A39, 876. Coordinates, anisotropic temperature factors, distances and angles are shown below (Tables 1-5) for each structure.

10

Experimental Procedures

Experiments were generally carried out under inert atmosphere (nitrogen or argon), particularly in cases where oxygen- or moisture-sensitive reagents or intermediates were employed. Commercial solvents and reagents were generally used without further purification, including anhydrous
15 solvents where appropriate (generally Sure-Seal™ products from the Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Mass spectrometry data is reported from either liquid chromatography-mass spectrometry (LCMS), atmospheric pressure chemical ionization (APCI) or gas chromatography-mass spectrometry (GCMS) instrumentation. Chemical shifts for nuclear
20 magnetic resonance (NMR) data are expressed in parts per million (ppm, δ) referenced to residual peaks from the deuterated solvents employed.

For syntheses referencing procedures in other Examples, Preparations or Methods, reaction conditions (length of reaction and temperature) may vary. In general, reactions were followed by thin layer chromatography or
25 mass spectrometry, and subjected to work-up when appropriate. If non-product solids were present in the crude reaction mixture, filtration through Celite® may be employed. Purifications may vary between experiments: in general, solvents and the solvent ratios used for eluants/gradients were chosen to provide appropriate R_f s or retention times.

Preparation 1Synthesis of *cis*-N-{4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propane-2-sulfonamide

Step 1. Synthesis of *trans*-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-ol.

The title compound of Step 1 was prepared according to the general procedure for the synthesis of *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-ol in Example 2, except that 6-bromopyridin-3-ol was used in place of 4-bromophenol, and the crude product was purified by silica gel chromatography (Gradient: 20% to 70% ethyl acetate in heptane). Yield: 5.24 g, 20.2 mmol, 61%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.79 (dd, *J*=9.9, 1.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J*=10.4, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J*=9.9, 4.3 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=10.4, 4.7 Hz, 1H), 4.38 (br m, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.68 (br d, *J*=4.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J*=8.7, 3.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J*=8.7, 0.5 Hz, 1H), 8.01 (br d, *J*=3.1 Hz, 1H).

Step 2. Synthesis of *trans*-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl methanesulfonate.

The title compound of Step 2 was prepared according to the general procedure for the synthesis of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl methanesulfonate in Example 5, except that *trans*-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-ol was used instead of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanol. The product was obtained as a solid. Yield: 5.95 g, 17.6 mmol, 87%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.07 (s, 3H), 3.94 (br dd, *J*=10.5, 1.8 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 4.11 (dd, *J*=11.1, 4.1 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J*=10.6, 4.5 Hz, 1H), 4.97 (br d, *J*=4.4 Hz, 1H), 5.13 (br d, *J*=3.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.7, 3.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*=8.7, 0.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J*=3.2, 0.5 Hz, 1H).

Step 3. Synthesis of *cis*-N-{4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propane-2-sulfonamide.

Trans-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl methane sulfonate (591.7 mg, 1.75 mmol), propane-2-sulfonamide (647 mg, 5.25

29

-38-

mmol) and cesium carbonate (855 mg, 2.62 mmol) were combined in acetonitrile (8 mL) and subjected to microwave irradiation for 55 minutes at 150 °C. The crude reaction mixture was combined with several similar reactions run under the same conditions (total starting material used: 1.527 g, 4.515 mmol) and shaken with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (100 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography (Gradient: 5% to 40% ethyl acetate in heptane) to provide the title compound. Yield: 382 mg, 1.046 mmol, 23%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 3.17 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J*=9, 9 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J*=10.9, 1.5 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J*=8, 8 Hz, 1H), 4.19 (dd, *J*=10.9, 4.3 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 5.66 (d, *J*=9.9 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J*=8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J*=3.2 Hz, 1H).

Preparation 2

Synthesis of methyl 3-cyano-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate

Step 1. Synthesis of methyl 3-cyano-4-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-benzoate.

A solution of methyl 3-cyano-4-hydroxybenzoate [see P. Madsen *et al*, *J. Medicinal Chemistry* **2002**, 45, 5755-5775] (4.18 g, 23.6 mmol) in dichloromethane (81 mL) was treated with 4-(dimethylamino)pyridine (432 mg, 3.54 mmol) and cooled to 0 °C. After addition of triethylamine (4.93 mL, 35.4 mmol), the solution was treated drop-wise with trifluoromethanesulfonic anhydride (5.96 mL, 35.4 mmol) and allowed to warm to room temperature. After 2 hours, the reaction was concentrated *in vacuo*, and repetitively treated with dichloromethane and concentrated until 17 grams of material remained. This was subjected to silica gel chromatography (Gradient: 0% to 10% ethyl acetate in heptane) to provide product as a colorless oil. Yield: 6.50 g, 21.0

mmol, 89%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.00 (s, 3H), 7.60 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J=8.8$, 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, $J=2.2$ Hz, 1H).

Step 2. Synthesis of compound methyl 3-cyano-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoate.

5 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octamethyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane
(bis(pinacolato)diboron, 5.81 g, 22.9 mmol), methyl 3-cyano-4-
{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}benzoate (5.90 g, 19.1 mmol), potassium
acetate (99%, 9.46 g, 95.4 mmol) and 1,1'-
[bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (1.40 g, 1.91 mmol)
10 were combined in degassed dioxane (83 mL) in a thick-walled reaction flask.
The reaction was sealed and heated at 100°C for 18 hours, then treated with
dichloromethane (100 mL), stirred well and filtered through Celite®. The filter
cake was rinsed with dichloromethane (2 x 100 mL), and the combined
filtrates were concentrated *in vacuo* and subjected to chromatography on
15 silica gel (Gradient: 0% to 30% ethyl acetate in heptane). Fractions
containing product were concentrated and subjected to recrystallization from
2-propanol to provide the title compound as a white solid. Yield: 3.395 g,
11.82 mmol, 62%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.41 (s, 12H), 3.97 (s, 3H),
7.98 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J=7.8$, 1.6 Hz, 1H), 8.35 (br d, $J=1.6$ Hz, 1H).

20

Preparation 3

Synthesis of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide

Step 1. Synthesis of *trans*-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentanol.

25 4-Bromo-3-fluorophenol (8.00 g, 41.9 mmol) and 6-
oxabicyclo[3.1.0]hexane (8.25 mL, 95.2 mmol) were combined in butyronitrile
(5.0 mL) and treated with sodium carbonate (4.04 g, 38.1 mmol). The
reaction was subjected to microwave irradiation for 2 hours at 175°C, then
filtered through Celite®. The filter cake was washed with ethyl acetate, then
dichloromethane, and the combined filtrates were concentrated under
30 reduced pressure to provide product as a dark brown oil. This material was
used without additional purification. Yield: 11.59 g, >41.9 mmol, assumed

-40-

quantitative. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.61-1.89 (m, 5H), 2.02-2.24 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 6.63 (ddd, $J=8.9, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=10.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=8.9, 8.0$ Hz, 1H).

Step 2. Synthesis of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentyl
5 acetate.

The title compound in Step 2 was prepared according to the general procedure for the synthesis of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl acetate in Example 7, except that *trans*-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentanol was used instead of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol. The less polar
10 material from the chromatographic purification on silica gel provided (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentyl acetate as an oil. Yield: 6.42 g, 20.2 mmol, 48% over 2 steps. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.67-1.75 (m, 1H), 1.79-1.92 (m, 3H), 2.05-2.20 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 5.14 (m, 1H), 6.66 (ddd, $J=8.9, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J=10.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd,
15 $J=8.8, 8.1$ Hz, 1H).

Step 3. Synthesis of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)-cyclopentanol.

The title compound in Step 3 was prepared according to the general procedure for the synthesis of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol in
20 Example 7, except that (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentyl acetate was used instead of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl acetate. The product was obtained as a yellow oil. Yield: 5.29 g, 19.2 mmol, 95%. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.62-1.68 (m, 2H), 1.71-1.90 (m, 3H), 2.04-2.11 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 6.63 (ddd, $J=8.9, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J=10.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=8.9, 8.1$ Hz, 1H).
25

Step 4. Synthesis of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentyl methanesulfonate.

The title compound in Step 4 was prepared according to the general procedure for the synthesis of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl
30 methanesulfonate in Example 5, except that (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentanol was used instead of *trans*-2-(4-

bromophenoxy)cyclopentanol. The product was obtained as an oil, which was taken on to the following step without purification. MS (GCMS) m/z 352, 354 (M+1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.81-2.00 (m, 4H), 2.16-2.26 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 4.77 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 6.65 (ddd, $J=8.9, 2.8, 1.1$ Hz, 1H),
5 6.74 (dd, $J=10.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.9, 8.0$ Hz, 1H).

Step 5. Synthesis of (1*R*,2*S*)-2-azidocyclopentyl 4-bromo-3-fluorophenyl ether.

The title compound in Step 5 was prepared according to the general procedure for the synthesis of *cis*-2-azidocyclopentyl 4-bromophenyl ether in
10 Example 5, except that (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentyl methanesulfonate was employed in place of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl methanesulfonate. The product was isolated as a brown oil, which was used without purification in the following step. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.66-1.75 (m, 1H), 1.88-2.08 (m, 5H), 3.74 (m, 1H), 4.65
15 (m, 1H), 6.66 (ddd, $J=8.9, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=10.4, 2.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J=8.8, 8.0$ Hz, 1H).

Step 6: Synthesis of (1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentanamine.

The title compound in Step 6 was prepared according to the general
20 procedure for the synthesis of *cis*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanamine in Example 5, except that (1*R*,2*S*)-2-azidocyclopentyl 4-bromo-3-fluorophenyl ether was used instead of *cis*-2-azidocyclopentyl 4-bromophenyl ether, and *cis*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanamine was taken on to the following step without purification. LCMS m/z 276.2 (M+1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.5
25 (v br s, 2H), 1.57-1.66 (m, 2H), 1.80-1.87 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 6.63 (ddd, $J=8.9, 2.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=10.5, 2.8$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J=8.8, 8.0$ Hz, 1H).

Step 7. Synthesis of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)-cyclopentyl]propane-2-sulfonamide.

30 The title compound of Step 7 was prepared according to the general procedure for the synthesis of *cis-N*-[2-(4-

31

-42-

bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide in Example 5, except that (1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentanamine was used instead of *cis*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanamine, and the chromatographic purification was carried out with a gradient of 0% to 10% methanol in dichloromethane, to provide the title compound as an off-white solid. Yield: 4.15 g, 10.9 mmol, 54% from (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentyl acetate (5 steps). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.39 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 3H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 3.14 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.56-4.60 (m, 2H), 6.61 (ddd, *J*=8.9, 2.8, 1.1 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J*=10.3, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.8, 8.1 Hz, 1H). The absolute configuration of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide was assigned by analogy to the stereochemistry of compounds in Example 7 and Preparation 6.

15

Preparation 4

Synthesis of (2-cyano-4-fluorophenyl)boronic acid

2-Bromo-5-fluorobenzonitrile (6.00 g, 30.0 mmol) and triisopropyl borate (8.28 mL, 36.0 mmol) were dissolved in a mixture of toluene (48 mL) and tetrahydrofuran (12 mL), and the solution was cooled in a dry ice/acetone bath. A solution of *n*-butyllithium in hexanes (2.5M, 14.4 mL, 36.0 mmol) was added drop-wise over 1 hour, and the reaction was then allowed to warm to room temperature with stirring over 18 hours. The mixture was cooled in an ice bath and treated with a 2N aqueous hydrochloric acid solution until the pH reached 1, then allowed to warm to room temperature, at which time the layers were separated, and the aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were washed twice with water, once with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting solid was recrystallized from ethyl acetate-heptane to provide (2-cyano-4-fluorophenyl)boronic acid as a white solid. Yield: 2.20 g, 13.3 mmol, 44%.

30

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 (ddd, $J=8.6, 8.6, 2.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.69 (br s, 1H).

Preparation 5

Synthesis of N -{2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethyl}methanesulfonamide

5

Step 1. Synthesis of *tert*-butyl (methylsulfonyl){2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethyl}carbamate.

4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane (4.29 mL, 29.6 mmol) was added slowly to a mixture of *tert*-butyl [2-(4-iodophenyl)ethyl](methylsulfonyl)carbamate (see J.P. Gardner and W.D. Miller, *PCT Pat. Appl. Publ. WO 2001090055*, 2001) (8.39 g, 19.7 mmol), triethylamine (9.64 mL, 69.1 mmol) and 1,1'-[bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (217 mg, 0.296 mmol) in acetonitrile (50 mL), and the reaction mixture was heated at 75 °C for 4
10 hours. After removal of solvent, the residue was mixed with water (240 mL) and extracted with methyl *tert*-butyl ether. The combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution and with water, then dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide synthesis of *tert*-butyl (methylsulfonyl){2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-
15 dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethyl}carbamate, which was used without additional purification. Yield: assumed quantitative. LCMS m/z 326.1 ($M+1$). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (s, 12H), 2.84 (s, 3H), 2.90 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 3.42 (dt, $J=6.6, 6.6$ Hz, 2H), 4.18 (br t, $J=6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=8.1$ Hz, 2H).
20

Step 2. Synthesis of N -{2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethyl}methanesulfonamide.

Trifluoroacetic acid (10 mL) was added to a 0°C solution of *tert*-butyl (methylsulfonyl){2-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]ethyl}carbamate (from the previous step, assumed 19.7 mmol) in
30 dichloromethane (100 mL). The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 18 hours. It was then cooled to 0 °C and

32

-44-

brought to pH 10.5 with a 4N aqueous sodium hydroxide solution. The organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was purified via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 5% methanol in dichloromethane) to provide the title compound as an off-white solid. Yield: 2.5 g, 7.7 mmol, 39% over two steps. LCMS *m/z* 326.1 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 12H), 2.84 (s, 3H), 2.90 (t, *J*=6.8 Hz, 2H), 3.42 (dt, *J*=6.6, 6.6 Hz, 2H), 4.18 (br t, *J*=6 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.78 (d, *J*=8.1 Hz, 2H).

10

Preparation 6

Synthesis of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide

The title compound was prepared according to the general procedure for the synthesis of *cis-N*-[2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide in Example 5, except that (1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclohexanamine was used in place of *cis*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanamine, and the chromatographic purification employed 0% to 1% methanol in dichloromethane as gradient. (1*S*,2*R*)-2-(4-Bromo-3-fluorophenoxy)cyclohexanamine was synthesized according to the general procedures described for synthesis of (1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanamine in Example 7, except for the use of 4-bromo-3-fluorophenol in place of 4-bromophenol. The title compound was obtained as a white solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.53 (m, 4H), 1.35-1.38 (m, 6H), 1.78-1.89 (m, 3H), 2.04-2.10 (m, 1H), 3.12 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.44 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 6.67 (br dd, *J*=8.9, 2.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, *J*=10.2, 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*=8.5, 8.5 Hz, 1H). The absolute configuration of the title compound was established via X-ray crystallography.

25

Preparation 7Synthesis of *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexyl}propane-2-sulfonamideStep 1. Synthesis of *trans*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexanol.

5 The title compound of Step 1 was prepared according to the general procedure for the synthesis of *trans*-2-(4-bromo-3-fluorophenoxy)cyclopentanol in Preparation 3, except that 6-bromopyridin-3-ol was used instead of 4-bromo-3-fluorophenol, and 7-oxabicyclo[4.1.0]heptane in place of 6-oxabicyclo[3.1.0]hexane. The crude product (preparation run in
10 four batches) was recrystallized from heptane to provide *trans*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexanol as an off-white solid. Yield: 11.09 g, 40.75 mmol, 46%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.27-1.46 (m, 4H), 1.76-1.80 (m, 2H), 2.09-2.13 (m, 2H), 2.41 (d, *J*=2.6 Hz, 1H), 3.74 (m, 1H), 4.00 (m, 1H), 7.17 (dd, *J*=8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.37 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 8.10 (d, *J*=3.0 Hz, 1H).

15 Step 2. Synthesis of *cis*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexanamine.

Cis-5-[(2-azidocyclohexyl)oxy]-2-bromopyridine, prepared from *trans*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexanol by the general procedures described in Example 5 for the conversion of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanol to
20 *cis*-2-azidocyclopentyl 4-bromophenyl ether) (13.5 g, 45.4 mmol) was dissolved in tetrahydrofuran (292 mL) and water (23 mL), and the solution was treated with triphenylphosphine (23.8 g, 90.7 mmol). The reaction was stirred for 18 hours at room temperature, then partitioned between ethyl acetate (500 mL) and water (200 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layers were washed with water (2 x
25 200 mL) and saturated aqueous sodium chloride solution (200 mL). The organic layer was then extracted with aqueous 1N hydrochloric acid (4 x 150 mL), and the combined aqueous layers were washed with ethyl acetate (150 mL). The aqueous layer was then cooled in an ice bath and slowly treated with an aqueous 2N solution of sodium hydroxide, until the mixture was a
30 cloudy white; it was then extracted with ethyl acetate (3 x 150 mL), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium

chloride solution (150 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. *Cis*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexanamine was obtained as a yellow oil. Yield: 8.00 g, 29.5 mmol, 65%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.35 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.35-1.52 (m, 4H), 1.79-1.85 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 3.11 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.68 (m, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=3.2 Hz, 1H).

Step 3. Synthesis of *cis*-*N*-{2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexyl}propane-2-sulfonamide.

The title compound of Step 3 was prepared according to the general procedure for the synthesis of *cis*-*N*-[2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide *cis*-*N*-[2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide in Example 5, except that *cis*-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexanamine was used in place of *cis*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanamine, and the 4-(dimethylamino)pyridine was omitted. The silica gel chromatography in this case was carried out with an eluant of 2% methanol in dichloromethane, to provide *cis*-*N*-{2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexyl}propane-2-sulfonamide as a beige foam. Yield: 7.96 g, 21.1 mmol, 72%. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.35 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.35-1.52 (m, 4H), 1.79-1.85 (m, 3H), 2.02 (m, 1H), 3.11 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.53 (m, 1H), 4.59 (br s, 1H), 4.68 (m, 1H), 7.19 (dd, *J*=8.7, 3.1 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=3.2 Hz, 1H).

Step 4. Isolation of *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexyl}propane-2-sulfonamide.

Separation of the enantiomers comprising *cis*-*N*-{2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexyl}propane-2-sulfonamide (7.96 g, 21.1 mmol) was carried out by chiral chromatography. Column: Chiralpak® AD-H, 2.1 x 25 cm, 5 μm; Mobile phase: 70:30 carbon dioxide: methanol; Flow rate: 65 g/min. The first-eluting compound was enantiomer [*N*-{(1*R*,2*S*)-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexyl}propane-2-sulfonamide] and the second-eluting peak

provided desired product *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]cyclohexyl}propane-2-sulfonamide upon removal of solvent *in vacuo*. Yield: 3.13 g, 8.30 mmol, 39%. The absolute stereochemistry of these enantiomers was assigned by analogy to Example 5.

5

Preparation 8

Synthesis of *cis*-*N*-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide

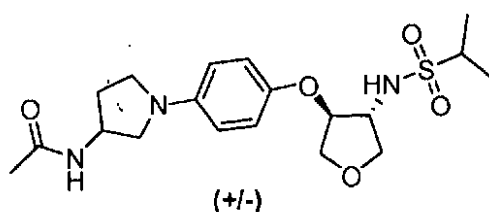
The title compound was prepared according to the general procedure for the synthesis of *cis*-*N*-[4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide in Preparation 1, except that *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl methanesulfonate was used in place of *trans*-4-[(6-bromopyridin-3-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl methanesulfonate, and the chromatographic purification was carried out with a gradient of 15% to 35% acetone in heptane. Yield: 238 mg, 0.65 mmol, 31%. ¹H NMR (400
10 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.33 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 3.11 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J*=9.1, 8.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J*=10.7, 1.7 Hz, 1H), 4.07-4.13 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 5.12 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=9.0 Hz, 2H).

15

Example 1

Synthesis of *N*-{1-[4-*trans*-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)phenyl]pyrrolidin-3-yl}acetamide

20



Step 1. Synthesis of *trans*-*N*-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)propane-2-sulfonamide.

25 3,6-Dioxabicyclo[3.1.0]hexane (1.90 g, 22.1 mmol), propane-2-sulfonamide (prepared according to the method of D.C. Johnson, II and T.S. Widlanski, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 8483-8487) (3.13 g, 25.4 mmol), potassium carbonate (584 mg, 4.23 mmol) and benzyltriethylammonium

chloride (963 mg, 4.23 mmol) were suspended in dioxane (10 mL) and heated at reflux for 120 hours. The reaction was cooled to room temperature, filtered, concentrated *in vacuo* and purified by silica gel chromatography (Gradient: 40% to 80% ethyl acetate in heptane), to afford *trans-N*-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)propane-2-sulfonamide as a solid. Yield: 3.76 g, 18.0 mmol, 81%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 2.91 (d, *J*=3.6 Hz, 1H), 3.22 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.67-3.71 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 4.08-4.12 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.77 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.44, 16.69, 54.18, 62.06, 71.47, 73.50, 77.64.

Step 2. Synthesis of *trans*-4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl methanesulfonate.

Triethylamine (1.99 mL, 14.3 mmol) was added to a cooled (0 °C) solution of *trans-N*-(4-hydroxytetrahydrofuran-3-yl)propane-2-sulfonamide (1.99 g, 9.52 mmol) in dichloromethane (20 mL). Methanesulfonyl chloride (0.885 mL, 11.4 mmol) was then added and the reaction was stirred at 0 °C for 50 minutes. Saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 mL) was added, and the aqueous layer was extracted with methylene chloride. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated *in vacuo* and purified by silica gel chromatography (Gradient: 10% to 50% ethyl acetate in heptane) to provide *trans*-4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl methanesulfonate. Yield: 2.27 g, 7.90 mmol, 83%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.41 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 3.14 (s, 3H), 3.25 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=9.5, 2.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J*=11.3, 2.2 Hz, 1H), 4.08-4.16 (m, 2H), 4.21 (dd, *J*=11.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 5.15 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.48, 16.54, 38.28, 54.28, 59.49, 71.83, 71.87, 83.97.

Step 3. Synthesis of *trans-N*-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide.

In a microwave vial, a solution of *trans*-4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl methanesulfonate (546 mg, 1.90 mmol) in acetonitrile (8

mL) was combined with 4-bromophenol (97%, 407 mg, 2.28 mmol) and cesium carbonate (929 mg, 2.85 mmol). The reaction was irradiated in a microwave reactor at 160 °C for 2 hours, then cooled to room temperature and treated with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (10 mL). The reaction was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (Gradient: 20% to 50% ethyl acetate in heptane), to afford *trans-N*-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide. Yield: 626 mg, 1.72 mmol, 91%. LCMS *m/z* 361.9 (M-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 3.19 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.82 (br d, *J*=8.0, 1H), 3.91 (dd, *J*=10.6, 1.7 Hz, 1H), 4.02-4.08 (m, 2H), 4.24 (dd, *J*=10.5, 4.7 Hz, 1H), 4.85 (br d, *J*=4.7 Hz, 1H), 4.95 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 6.88 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=9.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.45, 16.71, 54.14, 58.70, 71.45, 71.81, 82.07, 113.97, 117.20, 132.52, 155.75.

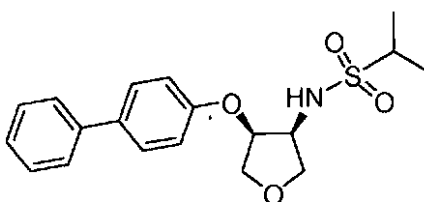
Step 4. Synthesis of *N*-{1-[4-*trans*-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]-tetrahydrofuran-3-yl}oxy)phenyl]pyrrolidin-3-yl}acetamide.

To 2-methylbutan-2-ol (2.0 mL) was added 2'-(dicyclohexylphosphino)-*N,N*-dimethylbiphenyl-2-amine (3.2 mg, 0.008 mmol) and tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (2.7 mg, 0.003 mmol). The purple reaction mixture was then degassed for 20 minutes and *trans-N*-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide (95 mg, 0.26 mmol) and *N*-pyrrolidin-3-ylacetamide (67 mg, 0.52 mmol) were added. Next, potassium hydroxide (32 mg, 0.57 mmol) was added and the reaction was degassed for an additional 20 minutes. The brown reaction mixture was heated to reflux under nitrogen and turned yellow. The reaction was monitored by GC-MS and when the reaction was complete, saturated aqueous sodium bicarbonate solution (5 mL) was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate and the combined organics were dried over sodium sulfate, filtered, concentrated *in vacuo*, and purified by silica gel

chromatography (Gradient: 50% to 70% ethyl acetate in heptane), to afford the diastereomeric mixture *N*-{1-[4-*trans*-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)phenyl]pyrrolidin-3-yl}acetamide as a gum. Yield: 97.5 mg, 0.236 mmol, 91%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.31 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.32 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.93 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.74 (dd, *J*=9.0, 1.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J*=10.3, 1.7 Hz, 1H), 4.00-4.13 (m, 3H), 4.53 (m, 1H), 4.69 (br s, 1H), 5.67 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 6.46 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 6.46 (1H, pattern obscured by aromatic signal), 6.84 (d, *J*=9.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.37, 16.46, 22.98, 31.44, 46.32, 49.31, 53.61, 53.88, 58.67, 71.45, 71.87, 82.80, 112.72, 117.00, 143.13, 147.98, 170.23.

Example 2

N-[(3*S*,4*S*)-4-(biphenyl-4-yloxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide



Step 1. Synthesis of *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-ol. 3,6-Dioxabicyclo[3.1.0]hexane (100 g, 1.16 mol), 4-bromophenol (241.1 g, 1.39 mol), cesium carbonate (492 g, 1.51 mol) and benzyltriethylammonium chloride (52.9 g, 0.23 mol) were suspended in dioxane (1 L) and heated at reflux for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate, then washed with saturated aqueous sodium carbonate solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined organic portions were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*, to provide crude product, which solidified on standing. This was used without purification in the next step. Yield: 354 g, >100%, assumed quantitative. Material from a smaller-scale experiment carried out in similar fashion was purified by silica gel chromatography for characterization (Gradient: 10% to 35% ethyl acetate in heptane), to afford *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-ol as a solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.09 (br d, *J*=4.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.91 (dd, *J*=10.3, 2.1 Hz, 1H), 4.05 (dd, *J*=10.1, 4.0 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J*=10.4, 4.9 Hz, 1H), 4.41 (br s, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.81 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=9.1 Hz, 2H).

5 Step 2. Synthesis of *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl methanesulfonate.

Triethylamine (181.9 mL, 1.31 mol) was added to a solution of *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-ol from the previous step (354 g, assumed 300.6 g, 1.16 mol) in methylene chloride (2 L), and the reaction was
10 cooled to 0 °C in an ice bath. Methanesulfonyl chloride (101.3 mL, 1.31 mol) was then added drop-wise, while keeping the reaction temperature below 5 °C, and the reaction was stirred at room temperature for 18 hours. Water (1.5 L) was added, and the aqueous layer was extracted with methylene chloride. The organics were combined and dried over sodium sulfate, filtered and
15 concentrated *in vacuo* to afford product as a brown oil. Yield: 399.6 g, 1.18 mol, quantitative. Material from a smaller-scale experiment carried out in similar fashion was triturated with ethanol for characterization. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.10 (s, 3H), 4.00 (br dd, *J*=10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 4.16 (dd, *J*=11.1, 3.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J*=10.5, 4.6 Hz, 1H), 4.98 (br d, *J*=4.6
20 Hz, 1H), 5.20 (m, 1H), 6.85 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.42 (d, *J*=9.0 Hz, 2H).

Step 3. Synthesis of *cis*-3-azido-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran.

To a solution of *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl methanesulfonate (133.2 g, 0.395 mol) in dimethylformamide (3 L) was added sodium azide (192.6 g, 2.96 mol) and the reaction was heated at 110 °C for
25 66 hours. The reaction was cooled to room temperature and water (12 L) was added. This reaction was carried out a total of three times on the same scale, and the combined batches were extracted with *tert*-butyl methyl ether. The organic layers were then dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to afford product as a red-brown oil, contaminated with 18%
30 dimethylformamide. Corrected yield: 286.7 g, 1.01 mol, 85%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.93-3.97 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 4.09 (dd, *J*=8.7, 5.8 Hz, 1H),

zb

-52-

4.17 (dd, $J=10.0, 5.6$ Hz, 1H), 4.90 (ddd, $J=5.4, 5.4, 4.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

Step 4. Synthesis of *cis*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine.

A solution of *cis*-3-azido-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran (286.7 g, 1.01 mol) in tetrahydrofuran (1.25 L) was cooled to 0 °C and treated with triphenylphosphine (278 g, 1.06 mol). The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. Water (53 mL) was added and the reaction was stirred at room temperature for 66 hours. Solvent was removed under reduced pressure and the residue was mixed with diethyl ether. The supernatant was decanted and concentrated *in vacuo*, providing a residue, which was filtered through a short plug of silica gel (Gradient: 0% to 5% methanol in methylene chloride) to afford *cis*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine (155 g) and 366 grams of impure product. An acid /base extraction was carried out on the impure material, providing additional product (48.5 g). Total yield: 203.5 g, 0.788 mol, 68% over four steps. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.6 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 4.0 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.6 (m, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.3 (m, 2H).

Step 5. Synthesis of (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine.

A mixture of *cis*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine (191 g, 0.74 mol) and (1*S*)-(+)-10-camphorsulfonic acid (154.2 g, 0.66 mol) was dissolved in 2-propanol (2.4 L) and water (100 mL) at reflux. The clear solution was allowed to cool to room temperature over 18 hours, and the resulting crystals were isolated, washed and dried to afford the (+)-camphorsulfonic acid salt of (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine (139.2 g, 0.284 mol) with an e.e. (enantiomeric excess) of 85%. Recrystallization from 2-propanol (1.2 L) and water (70 mL) afforded the (+)-camphorsulfonic acid salt of (3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine, with an e.e. of 99%. Yield: 113.2 g, 0.23 mol, 31%. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.74 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.23 (d, half of AB quartet $J=10$ Hz, 1H), 1.29 (d, half of AB quartet, $J=10$ Hz, 1H), 1.76-1.94 (m, 2H), 2.19-

2.28 (m, estimated 2H), 2.35 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 2.66-2.73 (m, estimated 1H), 2.85 (d, $J=14.7$ Hz, 1H), 3.78-3.84 (m, 2H), 3.96-4.10 (m, 3H), 5.04 (m, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.23 (br s, 3H). Additional (3S,4S)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine (+)-camphorsulfonic acid salt (13.6 g, 27.7 mmol) from another experiment was added and the combined batch (126.8 g, 0.258 mol) was washed with 2N aqueous sodium hydroxide solution and extracted three times with methylene chloride. The organic layers were combined and concentrated *in vacuo*, affording (3S,4S)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine as a white solid with an e.e. of 99%. Yield: 65.6 g, 0.254 mmol, 98% for neutralization.

The combined mother liquors from above, enriched in (3R,4R)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine, were washed with 2N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo* to give a residue (156.3 g, 0.606 mol of product and its enantiomer). This material was combined with (1R)-(-)-10-camphorsulfonic acid (126.2 g, 0.54 mol) and dissolved in 2-propanol (1.65 L) and water (100 mL) at reflux. The clear solution was allowed to cool to room temperature over 18 hours and the resulting crystals were isolated, washed and dried. This afforded the (-)-camphorsulfonic acid salt of (3R,4R)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine (152.6 g, 0.311 mol), with an e.e. of 90%. Recrystallization as above afforded the (-)-camphorsulfonic acid salt of (3R,4R)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine as a white solid, with an e.e. of 99%. Yield: 132.0 g, 0.27 mol, 36%.

The mother liquor was concentrated *in vacuo*, washed with 2N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride. The combined organic layers were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to obtain a mixture of (3S,4S)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine and its enantiomer (67.7 g, 0.26 mol). Together with (1S)-(+)-10-camphorsulfonic acid (54.6 g, 0.24 mol), this material was dissolved in 2-propanol (425 mL) and water (17.5 mL) at reflux. The clear solution was

allowed to reach room temperature over 18 hours and the resulting crystals were isolated, washed and dried. This afforded additional (3S,4S)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine (+)-camphorsulfonic acid salt (48.0 g, 97.9 mmol), with an e.e. of 89-93%. Recrystallization afforded (3S,4S)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine (+)-camphorsulfonic acid salt (40.0 g, 81.6 mmol, additional 11%) with an e.e. of 99+%. 5

Step 6. Synthesis of *N*-[(3S,4S)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide.

To a solution of (3S,4S)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-amine (65.6 g, 0.254 mol) in methylene chloride (500 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU, 53 mL, 0.35 mol). The reaction mixture was cooled to 0 °C and propane-2-sulfonyl chloride (31.2 mL, 0.28 mol) was added drop-wise. The mixture was then stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was monitored by proton NMR: additional propane-2-sulfonyl chloride (2.8 mL, 25 mmol) was added and the mixture was stirred at 15 room temperature for an additional 18 hours. Again the reaction was monitored by NMR and additional propane-2-sulfonyl chloride (2.8 mL, 25 mmol) was added. After 2.5 hours the reaction was complete according to NMR analysis. Water (500 mL) was added and the layers were separated. 20 The aqueous layer was extracted with methylene chloride, and the combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in methylene chloride and washed with aqueous hydrochloric acid (1N, 2 x 300 mL), dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to afford *N*-[(3S,4S)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide as an 25 orange/brown oil. Yield: 92.5 g, 0.254 mol, 100%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (d, *J*=7 Hz, 3H), 1.38 (d, *J*=7 Hz, 3H), 3.15 (septet, *J*=7 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J*=8.5, 8.5 Hz, 1H), 3.93 (dd, *J*=10.6, 1.5 Hz, 1H), 4.10-4.28 (m, 3H), 4.72-4.81 (m, 2H), 6.77 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.41 (d, *J*=9.1 Hz, 2H). The absolute configuration of this material was established via X-ray 30 crystallographic analysis of a crystal of *N*-[(3S,4S)-4-(4-

bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide grown from a heptane / ethyl acetate solution. The results are described below.

A 0.90 Å data set (maximum $\sin \Theta/\lambda=0.56$) was collected on a Bruker APEX diffractometer. The final R-index was 3.61%.

Table 1. Crystal data and structure refinement

Empirical formula	$C_{13}H_{18}NO_4SBr$	
Formula weight	364.25	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2(1)	
Unit cell dimensions	$a = 5.9363(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 10.5879(3)$ Å	$\beta = 103.2060(10)^\circ$.
	$c = 12.8451(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$.
Volume	786.00(4) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.539 Mg/m ³	
Absorption coefficient	4.921 mm ⁻¹	
F(000)	372	
Crystal size	0.10 x 0.30 x 0.46 mm ³	
Theta range for data collection	3.53 to 58.95°.	
Reflections collected	3091	
Independent reflections	1793 [R(int) = 0.0354]	
Completeness to theta = 58.95°	94.4 %	
Absorption correction	Empirical Absorption Correction	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	1793 / 1 / 182	
Goodness-of-fit on F ²	1.059	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0361, wR2 = 0.0989	
R indices (all data)	R1 = 0.0363, wR2 = 0.0991	
Absolute structure parameter	0.07(3)	

3/8

-56-

Extinction coefficient 0.0186(12)
 Largest diff. peak and hole 0.334 and -0.419 e.Å⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

		x	y	z	U(eq)
5	O(1)	16729(5)	-2517(4)	8631(3)	64(1)
	C(2)	15699(8)	-1365(5)	8185(4)	53(1)
10	C(3)	13507(7)	-1173(4)	8572(3)	40(1)
	C(4)	13927(7)	-2000(5)	9573(4)	44(1)
	C(5)	15252(8)	-3101(5)	9223(4)	51(1)
	O(6)	11551(5)	-1714(3)	7853(2)	43(1)
	C(7)	10585(7)	-1088(4)	6917(3)	39(1)
15	C(8)	8713(8)	-1672(5)	6277(3)	44(1)
	C(9)	7541(9)	-1109(5)	5335(4)	53(1)
	C(10)	8294(10)	50(5)	5049(4)	53(1)
	C(11)	10210(9)	625(5)	5669(4)	59(1)
	C(12)	11377(9)	69(5)	6625(4)	52(1)
20	N(13)	11853(6)	-2321(4)	9909(3)	49(1)
	S(14)	11933(2)	-2739(1)	11126(1)	44(1)
	O(15)	14164(7)	-3235(4)	11567(3)	68(1)
	O(16)	9939(7)	-3478(4)	11111(3)	71(1)
	C(17)	11817(10)	-1310(5)	11862(4)	60(1)
25	C(18)	11798(15)	-1658(9)	13017(5)	91(2)
	C(19)	9823(14)	-497(8)	11370(6)	94(2)
	Br(20)	6647(1)	861(1)	3780(1)	84(1)

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°].

O(1)-C(2)	1.425(7)	N(13)-C(4)-C(3)	113.7(4)
O(1)-C(5)	1.426(6)	N(13)-C(4)-C(5)	116.2(4)
C(2)-C(3)	1.509(6)	C(3)-C(4)-C(5)	100.7(4)
C(3)-O(6)	1.428(5)	O(1)-C(5)-C(4)	104.2(4)
C(3)-C(4)	1.528(6)	C(7)-O(6)-C(3)	119.1(3)
C(4)-N(13)	1.436(6)	C(8)-C(7)-O(6)	115.1(4)
C(4)-C(5)	1.530(7)	C(8)-C(7)-C(12)	120.8(4)
O(6)-C(7)	1.378(5)	O(6)-C(7)-C(12)	124.0(4)
C(7)-C(8)	1.370(6)	C(7)-C(8)-C(9)	120.4(5)
C(7)-C(12)	1.394(7)	C(10)-C(9)-C(8)	119.0(5)
C(8)-C(9)	1.386(6)	C(11)-C(10)-C(9)	121.0(5)
C(9)-C(10)	1.383(8)	C(11)-C(10)-Br(20)	119.4(4)
C(10)-C(11)	1.373(7)	C(9)-C(10)-Br(20)	119.6(4)
C(10)-Br(20)	1.904(5)	C(10)-C(11)-C(12)	120.1(5)
C(11)-C(12)	1.396(7)	C(11)-C(12)-C(7)	118.5(5)
N(13)-S(14)	1.615(3)	C(4)-N(13)-S(14)	121.2(3)
S(14)-O(16)	1.415(4)	O(16)-S(14)-O(15)	120.2(3)
S(14)-O(15)	1.417(4)	O(16)-S(14)-N(13)	107.4(2)
S(14)-C(17)	1.794(6)	O(15)-S(14)-N(13)	107.8(2)
C(17)-C(19)	1.483(9)	O(16)-S(14)-C(17)	110.0(3)
C(17)-C(18)	1.532(8)	O(15)-S(14)-C(17)	104.3(3)
C(2)-O(1)-C(5)	109.0(3)	N(13)-S(14)-C(17)	106.4(2)
O(1)-C(2)-C(3)	107.8(4)	C(19)-C(17)-C(18)	111.7(6)
O(6)-C(3)-C(2)	111.6(4)	C(19)-C(17)-S(14)	112.8(4)
O(6)-C(3)-C(4)	105.5(3)	C(18)-C(17)-S(14)	108.5(5)
C(2)-C(3)-C(4)	102.3(4)		

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2}U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

		U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
5							
	O(1)	46(2)	70(2)	84(3)	20(2)	30(2)	10(2)
	C(2)	46(3)	54(3)	59(3)	4(3)	15(2)	-8(2)
	C(3)	37(2)	44(2)	37(2)	-1(2)	4(2)	-3(2)
10	C(4)	33(2)	59(3)	37(2)	6(2)	2(2)	-9(2)
	C(5)	40(2)	51(3)	62(3)	13(3)	13(2)	3(2)
	O(6)	43(2)	43(2)	37(2)	4(1)	1(1)	-10(1)
	C(7)	39(2)	44(2)	35(2)	1(2)	8(2)	0(2)
	C(8)	45(2)	44(2)	42(2)	-1(2)	8(2)	-7(2)
15	C(9)	48(2)	66(3)	38(2)	3(2)	-3(2)	-4(2)
	C(10)	67(3)	57(3)	34(2)	8(2)	7(2)	2(3)
	C(11)	72(3)	56(4)	46(2)	7(3)	9(3)	-8(3)
	C(12)	58(3)	54(3)	44(2)	1(2)	9(2)	-6(2)
	N(13)	37(2)	81(3)	27(2)	8(2)	5(2)	-7(2)
20	S(14)	48(1)	46(1)	38(1)	9(1)	8(1)	0(1)
	O(15)	57(2)	88(3)	53(2)	19(2)	-1(2)	23(2)
	O(16)	69(2)	92(3)	52(2)	10(2)	15(2)	-34(2)
	C(17)	72(3)	68(4)	40(2)	-2(3)	12(3)	-2(3)
	C(18)	116(5)	108(6)	48(3)	-7(4)	17(3)	-9(5)
25	C(19)	106(6)	93(5)	76(4)	-10(4)	7(4)	36(4)
	Br(20)	100(1)	84(1)	56(1)	25(1)	-10(1)	3(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

		x	y	z	U(eq)
5	H(2A)	15347	-1408	7411	80
	H(2B)	16753	-666	8412	80
	H(3A)	13257	-285	8730	80
	H(4A)	14969	-1550	10157	80
10	H(5A)	16148	-3550	9838	80
	H(5B)	14199	-3690	8779	80
	H(8A)	8225	-2452	6477	80
	H(9A)	6268	-1504	4900	80
	H(11A)	10730	1387	5450	80
15	H(12A)	12656	462	7058	80
	H(13A)	10543	-2290	9454	80
	H(17A)	13237	-832	11873	80
	H(18A)	11746	-902	13423	80
	H(18B)	13173	-2126	13328	80
20	H(18C)	10462	-2166	13025	80
	H(19A)	9846	254	11792	80
	H(19B)	8408	-949	11342	80
	H(19C)	9924	-270	10659	80

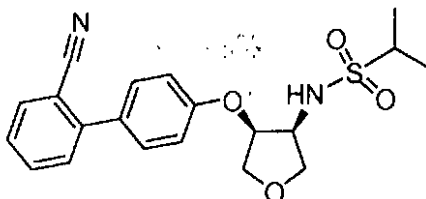
25 Step 7. Synthesis of *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(biphenyl-4-yloxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide.

 To a microwave vial was added *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide (124 mg, 0.340 mmol), phenylboronic acid (63.5 mg, 0.521 mmol), dicyclohexyl(2',4',6'-triiisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine (XPhos, 16.2 mg, 0.034 mmol),
30 palladium(II) acetate (5.2 mg, 0.023 mmol) and potassium fluoride (99.6 mg, 1.71 mmol). The vial was capped, and purged three times with

nitrogen/vacuum. A 1:1 mixture of degassed methanol/toluene (1.5 mL) was added and the reaction was subjected to microwave irradiation at 130°C for 30 minutes. The solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium chloride solution. The aqueous layer was extracted twice with ethyl acetate, and the organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (Gradient: 10% to 25% ethyl acetate in heptane), to afford the title compound as a solid. Yield: 90 mg, 0.25 mmol, 73%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 3.17 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J*=8.6, 8.6 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J*=10.6, 1.6 Hz, 1H), 4.16-4.30 (m, 3H), 4.84 (m, 1H), 5.09 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.34 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J*=7.6, 7.6 Hz, 2H), 7.55 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.48, 16.55, 54.27, 55.35, 70.29, 71.96, 75.87, 115.85, 126.65, 126.88, 128.34, 128.68, 135.11, 140.25, 155.93.

Example 3

N-((3*S*,4*S*)-4-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl)propane-2-sulfonamide

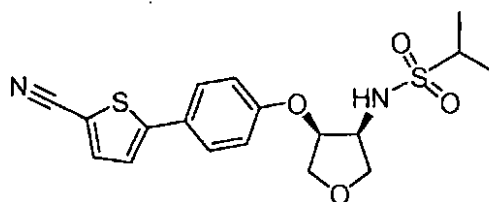


The title compound was prepared according to the general procedure for the synthesis of Example 2, except that (2-cyanophenyl)boronic acid was used in place of phenylboronic acid, affording product as a solid. Yield: 675.3 mg, 1.75 mmol, 85%. LCMS *m/z* 387.0 (*M*+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 3.19 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J*=8.8, 8.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J*=10.6, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J*=7.9, 7.9 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J*=10.6, 4.3 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.53 (d, *J*=9.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.43 (ddd, *J*=7.7, 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.48 (br d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.63 (ddd, *J*=7.7, 7.7, 1.4

Hz, 1H), 7.75 (br dd, $J=7.8, 1.1$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16.19, 16.24, 53.89, 55.03, 69.86, 71.62, 75.48, 110.47, 115.39, 118.53, 127.00, 129.53, 129.86, 131.26, 132.58, 133.35, 144.32, 156.76.

Example 4

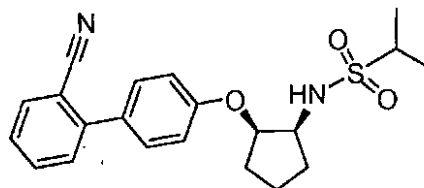
5 *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cyano-2-thienyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propane-2-sulfonamide



The title compound was prepared according to the general procedure for the synthesis of Example 2, except that (5-cyano-2-thienyl)boronic acid
10 was used in place of phenylboronic acid, affording product as a solid. Yield: 365 mg, 0.93 mmol, 58%. LCMS m/z 393.5 ($M+1$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 3.21 (septet, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J=8.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J=10.7, 1.6$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J=7.8, 7.8$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J=10.7, 4.3$ Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.88 (m, 1H),
15 5.31 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J=3.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16.35, 54.07, 55.26, 69.84, 71.73, 75.84, 107.00, 114.23, 116.02, 122.36, 125.87, 127.67, 138.35, 151.01, 157.40.

Example 5

20 *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)oxy]cyclopentyl}propane-2-sulfonamide



Step 1. Synthesis of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanol.

6-Oxabicyclo[3.1.0]hexane (2.04 mL, 23.5 mmol), 4-bromophenol (4.49 g, 26.0 mmol), cesium carbonate (99%, 8.93 g, 27.1 mmol) and
25 benzyltriethylammonium chloride (99%, 1.09 g, 4.74 mmol) were suspended

in dioxane (65 mL) and heated at reflux for 18 hours. Additional 6-oxabicyclo[3.1.0]hexane (0.50 mL, 5.8 mmol) was added, and heating was continued for 66 hours. Again, 6-oxabicyclo[3.1.0]hexane (0.50 mL, 5.8 mmol) was added, and the reaction mixture was heated at reflux for an additional 18 hours. The reaction was then cooled to room temperature, concentrated *in vacuo* and partitioned between saturated aqueous sodium bicarbonate solution and ethyl acetate. The organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over calcium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a golden oil, which was purified via chromatography on silica gel (Gradient: 0% to 20% ethyl acetate in heptane) to provide product as an oil. Yield: 3.21 g, 12.5 mmol, 48%. GCMS *m/z* 256, 258 (M^+). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.64 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.70-1.88 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 6.80 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

Step 2. Synthesis of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl methanesulfonate.

The title compound of Step 2 was prepared according to the general procedure for the synthesis of *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl methanesulfonate in Example 2, except that *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanol was used in place of *trans*-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-ol, and the reaction mixture was quenched by addition of saturated aqueous ammonium chloride solution. The organic layer was then washed with saturated aqueous ammonium chloride solution, washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide product as a brown oil. Yield: 3.86 g, 11.5 mmol, 98%. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.79-2.00 (m, 4H), 2.14-2.26 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 4.78 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 6.82 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=9.1$ Hz, 2H).

Step 3. Synthesis of *cis*-2-azidocyclopentyl 4-bromophenyl ether.

To a solution of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl methanesulfonate (3.52 g, 10.5 mmol) in dimethylformamide (22 mL) was

added sodium azide (897 mg, 13.7 mmol) and the reaction was heated at 100°C for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate and 1N aqueous lithium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the combined
5 organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over calcium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide product as a brown oil, which was used in the next step without additional purification. Yield: 2.59 g, 9.18 mmol, 87%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.65-1.73 (m, 1H), 1.89-2.05 (m, 5H), 3.74 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 6.83 (d,
10 *J*=9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=9.0 Hz, 2H).

Step 4. Synthesis of *cis*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanamine.

A solution of *cis*-2-azidocyclopentyl 4-bromophenyl ether from the previous step (2.59 g, 9.18 mmol) in tetrahydrofuran (63 mL) and water (5.0 mL) was treated with polymer-supported triphenylphosphine (3 mmol/g, 7.15
15 g, 21.5 mmol). The reaction was stirred for 18 hours, then filtered through Celite®. The filter pad was rinsed with tetrahydrofuran, then with a mixture of methylene chloride and methanol, and the combined filtrates were concentrated *in vacuo*, and azeotroped with ethanol. The residue was purified by chromatography on silica gel (Gradient: 0% to 10% methanol in
20 ethyl acetate) to afford product as a light brown oil. Yield: 1.43 g, 5.58 mmol, 61%. MS (APCI) *m/z* 257.9 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (br s, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.78-1.88 (m, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H), 3.35 (ddd, *J*=8.6, 7.0, 4.7 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 6.80 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=9.0 Hz, 2H).

25 Step 5. Synthesis of *cis*-*N*-[2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide.

To a slurry of *cis*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanamine (1.43 g, 5.58 mmol) in methylene chloride (38.5 mL) was added 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (1.40 mL, 9.36 mmol), then 4-
30 (dimethylamino)pyridine (915 mg, 7.49 mmol). The reaction mixture was cooled to 0 °C and propane-2-sulfonyl chloride (0.937 mL, 8.38 mmol) was

added drop-wise. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stir for 18 hours. The reaction was treated with 1N aqueous hydrochloric acid, and the organic layer was washed with saturated aqueous sodium chloride solution, dried over calcium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by silica gel chromatography (Gradient: 0% to 15% ethyl acetate in heptane) to provide product as a colorless gum. Yield: 1.586 g, 4.38 mmol, 78%.

Step 6. Isolation of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide.

Separation of the enantiomers comprising *cis-N*-[2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide (1.586 g, 4.38 mmol) was carried out by chiral chromatography. Column: Chiralpak® AD-H, 2.1 x 25 cm, 5 µm; Mobile phase: 75:25 carbon dioxide: methanol; Flow rate: 65 g/min. The first-eluting compound was enantiomer *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide (767 mg, 2.12 mmol, 48%) and the second-eluting peak provided desired product *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide upon removal of solvent *in vacuo*. Yield: 758 mg, 2.09 mmol, 48%. The absolute stereochemistry of these enantiomers was assigned by analogy to their higher homologues (see Example 7). The title compound, synthesized in the following step, proved significantly more potent than its enantiomer (prepared in the same way from *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide. On this basis, the (1*S*,2*R*) configuration was assigned to *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide. MS (APCI) *m/z* 364.2 (*M*+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.64 (m, 1H), 1.79-1.98 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 3.13 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.63 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.78 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=9.1 Hz, 2H). Data for *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide: MS (APCI) *m/z* 362.2, 364.2 (*M*+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.78-1.97 (m, 4H), 2.12 (m, 1H), 3.13

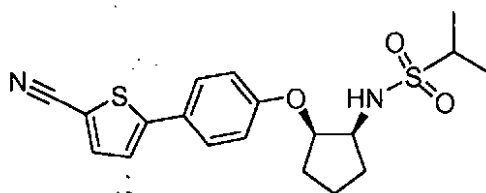
(septet, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.64 (d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

Step 7. Synthesis of compound *N*-{[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)oxy]cyclopentyl]propane-2-sulfonamide}.

5 The title compound of Step 7 was prepared according to the general procedure for the synthesis of Example 2, except that *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide was used instead of *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide, and (2-cyanophenyl)boronic acid was added in place of phenylboronic acid. After
10 the reaction mixture was concentrated *in vacuo*, it was directly purified by silica gel chromatography in this case (Eluant: 25% ethyl acetate in heptane), to afford the product as a sticky white foam. Trituration with hexanes gave product as a white powder. Yield: 53 mg, 0.14 mmol, 82%. MS (APCI) m/z 382.9 (M-1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (d, $J=6.7$ Hz, 3H), 1.40 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.82-2.03 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 3.15 (septet, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.70 (m, 2H), 7.01 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.42 (ddd, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.52 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.64 (ddd, $J=7.7, 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (m, 1H).

Example 6

20 *N*-[(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-cyano-2-thienyl)phenoxy]cyclopentyl]propane-2-sulfonamide

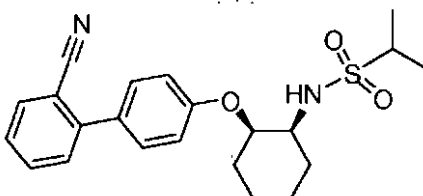


To a microwave vial was added *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide (150.0 mg, 0.414 mmol),
25 (5-cyano-2-thienyl)boronic acid (95.0 mg, 0.621 mmol), dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine (20.2 mg, 0.0410 mmol), palladium(II) acetate (7.4 mg, 0.033 mmol) and potassium fluoride (120 mg, 2.07 mmol). Dimethoxyethane (1.5 mL) was added and the reaction mixture was purged

three times with nitrogen/vacuum. The reaction was subjected to microwave irradiation at 120 °C for 2 hours, then solvent was removed *in vacuo* and the residue was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium chloride solution. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate, and the organic layers were combined, dried over calcium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (Eluant: 40% ethyl acetate in heptane), to afford the title compound as a yellow oil which subsequently solidified. Yield: 104 mg, 0.266 mmol, 64%. LCMS *m/z* 391.0 (M+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.81-1.94 (m, 3H), 1.99 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 3.15 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.64 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 6.95 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=3.9 Hz, 1H).

Example 7

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)oxy]cyclohexyl}propane-2-sulfonamide



Step 1. Synthesis of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol.

Sodium metal (2.58 g, 112 mmol) was combined with absolute ethanol (200 mL) and allowed to react completely. 4-Bromophenol (19.4 g, 112 mmol) was added, and the reaction was stirred for 20 minutes, at which point 7-oxabicyclo[4.1.0]heptane (10.0 g, 102 mmol) was added, and the solution was heated at reflux for 15 hours. After removal of solvent *in vacuo*, the residue was partitioned between water (300 mL) and ethyl acetate (100 mL). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 100 mL), and the combined organic layers were washed with water (2 x 200 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting light tan solid was recrystallized from heptane (roughly 200 mL) to provide *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol as a fluffy white solid. Yield:

12.5 g, 46.1 mmol, 45%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.46 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 2H), 2.52 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.96 (ddd, $J=10.3, 8.6, 4.4$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J=9.0$ Hz, 2H).

5 Step 2. Synthesis of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl acetate.

trans-2-(4-Bromophenoxy)cyclohexanol (5.305 g, 19.56 mmol) was dissolved in ethyl acetate (196 mL) and treated with vinyl acetate (3.37 g, 39.1 mmol), followed by lipase enzyme from *Candida antarctica* (Novozyme 435, Sigma L4777, lipase immobilized on acrylic resin, 5.3 g). The reaction was capped and stirred for 18 hours, then filtered through Celite® and rinsed with ethyl acetate (500 mL). Concentration of the filtrate *in vacuo* provided a pale yellow oil, which was purified via silica gel chromatography (Gradient: 0% to 10% ethyl acetate in heptane) to afford (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl acetate, the less polar product, as a colorless oil.

10 Yield: 2.047 g, 6.54 mmol, 33%. Data for (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl acetate: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32-1.59 (m, 4H), 1.71-1.80 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 2.02-2.14 (m, 2H), 4.17 (ddd, $J=9.6, 8.1, 4.4$ Hz, 1H), 4.96 (m, 1H), 6.84 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=9.1$ Hz, 2H). Enantiomeric alcohol (1*S*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol, the more polar product, was obtained as a white solid (3.57 g). Data for (1*S*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.46 (m, 4H), 1.74-1.79 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 2H), 2.50 (br s, 1H), 3.72 (ddd, $J=10.6, 8.5, 4.6$ Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 6.84 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=9.0$ Hz, 2H). The absolute configurations of these compounds were assigned on the basis of an X-ray crystal structure of the enantiomer of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide (see step 7 below).

20 25

Step 3. Synthesis of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol.

A solution of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl acetate (2.047 g, 6.54 mmol) in methanol (12.2 mL) and water (0.32 mL) was cooled to 0°C and treated with lithium hydroxide hydrate (95%, 1.73 g, 39.2 mmol). The reaction was stirred at 0°C for 15 minutes, then allowed to warm and stir at room

30

temperature for 18 hours. The methanol was removed under reduced pressure, and the aqueous residue was partitioned between ethyl acetate (200 mL) and water (100 mL). After extraction of the aqueous layer with ethyl acetate (100 mL), the combined organics were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo* to provide (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol as a yellow oil. Yield: 1.76 g, 6.49 mmol, 99%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.46 (m, 4H), 1.74-1.79 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 2H), 3.72 (ddd, *J*=10.5, 8.4, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 6.84 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.37 (d, *J*=9.0 Hz, 2H).

Step 4. Synthesis of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl methanesulfonate.

The title compound of Step 4 was prepared according to the general procedure for the synthesis of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl methanesulfonate in Example 5, except that (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol was used instead of *trans*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentanol. (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl methanesulfonate was obtained as a light golden oil. Yield: 3.60 g, 10.3 mmol, quantitative. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26-1.51 (m, 3H), 1.64-1.84 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 4.22 (ddd, *J*=10.2, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 4.64 (ddd, *J*=10.6, 8.4, 4.9 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=9.1 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=9.1 Hz, 2H).

Step 5. Synthesis of (1*R*,2*S*)-2-azidocyclohexyl 4-bromophenyl ether.

To a solution of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl methanesulfonate (3.55 g, 10.2 mmol) in dimethylformamide (21.8 mL) and water (2.43 mL) was added sodium azide (95%, 2.09 mg, 30.5 mmol) and the reaction was heated at 120 °C for 23 hours. The reaction was cooled to room temperature, diluted with water (400 mL) and extracted with ethyl acetate (4 x 400 mL). The combined organic layers were washed with aqueous lithium chloride solution (1*N*, 400 mL), washed with water (400 mL), and dried over magnesium sulfate. Filtration and removal of solvents *in vacuo* afforded

(1*R*,2*S*)-2-azidocyclohexyl 4-bromophenyl ether as an orange oil, which was used in the next step without additional purification. Yield: 2.85 g, 9.62 mmol, 94%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36-1.48 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 4H), 1.96-2.07 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 6.85 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=8.9 Hz, 2H).

Step 6. Synthesis of (1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanamine.

A solution of (1*R*,2*S*)-2-azidocyclohexyl 4-bromophenyl ether from the previous step (2.85 g, 9.62 mmol) in tetrahydrofuran (59 mL) and water (4.6 mL) was treated with polymer-supported triphenylphosphine (3 mmol/g, 7.87 g, 23.6 mmol). The reaction was stirred for 18 hours, then filtered through Celite®. The filter pad was rinsed with tetrahydrofuran (250 mL), then with ethyl acetate (400 mL), and the combined filtrates were concentrated *in vacuo*, and azeotroped with ethanol. The residue was purified by chromatography on silica gel (Gradient: 0% to 10% methanol in dichloromethane) to afford (1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanamine as a yellow oil. Yield: 1.82 g, 6.74 mmol, 70%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.55 (m, 4H), 1.66-1.75 (m, 3H), 2.00 (m, 1H), 2.07 (br s, 2H), 2.97 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 6.85 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=9.0 Hz, 2H).

Step 7. Synthesis of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide.

The title compound of Step 7 was prepared according to the general procedure for the synthesis of *cis-N*-[2-(4-bromophenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide in Example 5, except that (1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy) cyclohexanamine was used in place of *cis*-2-(4-bromophenoxy)cyclopentan-amine, and the product purification was carried out using a gradient of 0% to 1% methanol in dichloromethane. *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl] propane-2-sulfonamide was obtained as a white foam. Yield: 1.67 g, 4.44 mmol, 75%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.36 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.37 (d, *J*=6.9 Hz, 3H), 1.37-1.48 (m, 4H), 1.77-1.88 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 3.12 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 4.48 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 6.84 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.39 (d, *J*=9.0 Hz, 2H). The

45

-70-

enantiomer of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide was prepared using similar chemistry to that described above in this Step 7, but employing (1*S*,2*S*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol as starting material instead of (1*R*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexanol. The absolute stereochemistry of the enantiomer of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide was established via X-ray crystallography.

Step 8. Synthesis of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyanobiphenyl-4-yl)oxy]cyclohexyl]propane-2-sulfonamide.

10 The title compound was prepared according to the general procedure for the synthesis of Example 2, except that *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide was used in place of *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide, and the microwave irradiation was carried out at 140 °C for 55 minutes. The crude reaction mixture was then filtered through Celite® and rinsed with methanol. Removal of solvent *in vacuo* provided a brown solid, which was dissolved in ethyl acetate (100 mL) and washed with water (2 x 75 mL). The aqueous layers were extracted with ethyl acetate (75 mL), and the combined organic layers were washed with saturated aqueous sodium chloride solution (75 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*. The resulting colorless oil was purified by preparative thin layer chromatography on silica gel (Eluant: 1% methanol in dichloromethane) to provide the title compound as a white foam. Yield: 72 mg, 0.18 mmol, 34%. LCMS *m/z* 399 (*M*+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.39 (d, *J*=7.0 Hz, 3H), 1.41-1.55 (m, 4H), 1.79-1.94 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 3.14 (septet, *J*=6.8 Hz, 1H), 3.59 (m, 1H), 4.52 (d, *J*=9.4 Hz, 1H), 4.66 (m, 1H), 7.06 (d, *J*=8.7 Hz, 2H), 7.42 (ddd, *J*=7.6, 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.52 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.64 (ddd, *J*=7.7, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (m, 1H). The biological activity of the title compound was >150 times improved over that of its enantiomer, which was prepared in the same way from the enantiomer of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide.

25

30

Examples 8-54

Method A: Aryl coupling, exemplified by synthesis of *trans*-N-[4-[(2'-ethoxybiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide

trans-N-[4-(4-Bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-

5 sulfonamide (91.1 mg, 0.250 mmol), (2-ethoxyphenyl)boronic acid (49.8 mg, 0.300 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II) (95%, 38.5 mg, 0.050 mmol), and sodium carbonate (63.6 mg, 0.600 mmol) were combined in dioxane (3.2 mL) and water (0.8 mL) and subjected to microwave irradiation for 20 minutes at 150 °C. The reaction was then filtered
10 through Celite® and partitioned between water (10 mL) and diethyl ether (10 mL). The aqueous layer was extracted with additional diethyl ether (2 x 10 mL), and the organic layers were combined, dried over sodium sulfate, filtered, concentrated *in vacuo*, and purified by silica gel chromatography (Gradient: 15% to 35% ethyl acetate in heptane), to afford the title compound
15 as a gum. Yield of pure fractions: 16.6 mg, 0.041 mmol, 16%. See Table 1 for characterization data.

Method B

Coupling of bromoaromatic and boronic acid mediated by tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)

20 A Suzuki coupling was carried via a method similar to that reported by K. Kawaguchi *et al.*, *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 5119-5128 and corresponding supporting information.

Method C

Coupling of amine to bromoaromatic, mediated by tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0)

25 An amination reaction was carried out as described by X. Huang *et al.*, *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, 6653-6655.

Method DEster hydrolysis

Hydrolysis of the alkyl ester to the corresponding carboxylic acid was carried out under standard conditions, for instance with aqueous sodium
5 hydroxide.

Method EPreparation of *cis*-N-[4-[(4-substituted)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl]propanesulfonamides

The boronic acid (0.1 mmol) was weighed into a vial and treated with a
10 solution of *cis*-N-[4-(4-bromophenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide (18.2 mg, 0.05 mmol) in degassed ethanol (0.8 mL). Next, a solution of sodium carbonate (26.5 mg, 0.25 mmol) in water (0.1 mL) was added, and the reaction vial was purged twice with vacuum, then refilled with nitrogen. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (2.9 mg, 0.0025 mmol) in
15 degassed toluene (0.1 mL) was then added and the reaction was heated to 80°C for 16 hours. Next, the reaction was treated with an aqueous solution of sodium hydroxide (1N, 1.5 mL) and ethyl acetate (2.3 mL) and the reaction vial was shaken and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were passed thru a solid phase extraction cartridge loaded with
20 sodium sulfate, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in dimethyl sulfoxide (1 mL) and purified by preparative HPLC (Column: XBridge C₁₈, 5 µm, 19 x 100 mm; Solvent A: 0.1% ammonium hydroxide in water (v/v); Solvent B: 0.1% ammonium hydroxide in acetonitrile (v/v) using an appropriate gradient).

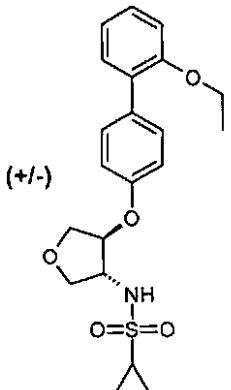
25

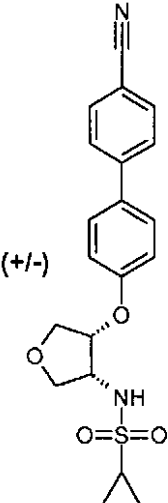
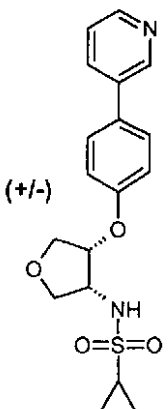
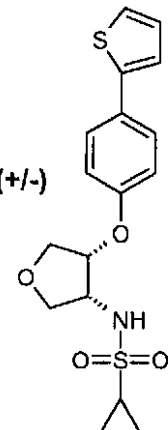
Method FPreparation of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(*N*',*N*'-disubstituted-4-aminophenoxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamides

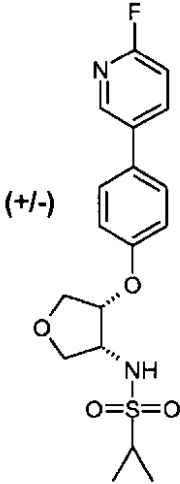
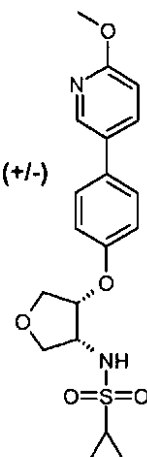
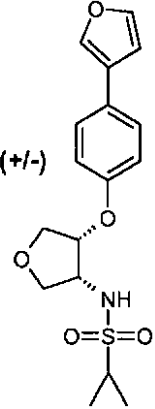
The amine (0.35 mmol) was weighed into a vial. In a dry box was added degassed 2-methyl-2-butanol (0.4 mL), a spatula tip of
30 dicyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphine (XPhos, 0.7 mg, 0.0015 mmol), a spatula tip of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.14

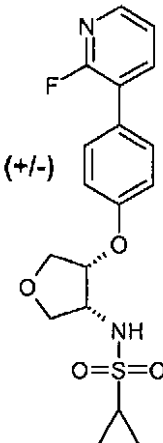
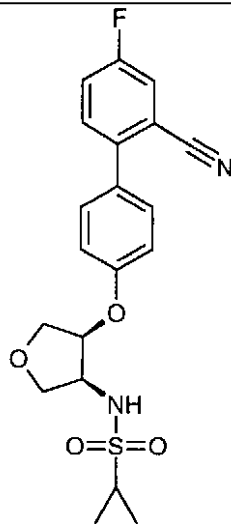
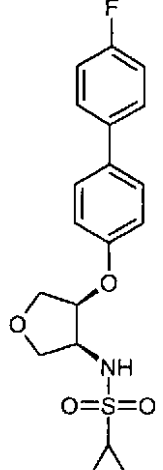
mg, 0.00025 mmol) and one potassium hydroxide pellet. The reaction was then flooded with nitrogen, evacuated using a vacuum, and refilled with nitrogen. After the mixture was shaken at room temperature for 15 minutes, it was treated with a solution of *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromophenoxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide (26.3 mg, 0.7 mmol) in degassed 2-methyl-2-butanol (0.4 mL) and shaken at 100 °C for 18 hours. The reaction was then treated with water (1.5 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 2.5 mL). The organic layers were combined, passed thru a solid phase extraction cartridge loaded with sodium sulfate, and concentrated *in vacuo*. {Note: to remove any *tert*-butoxycarbonyl protecting groups present after the coupling, a mixture of 1:1 trifluoroacetic acid/dichloromethane (0.5 mL) was added to the appropriate reactions, and then they were shaken at room temperature for 2 hours and concentrated *in vacuo*.} The residue was dissolved in dimethyl sulfoxide (1 mL), and purified by preparative HPLC (Column: XBridge C₁₈, 5 μm, 19.x 50 mm; Solvent A: 0.1% trifluoroacetic acid in water (v/v); Solvent B: 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile (v/v) using an appropriate gradient).

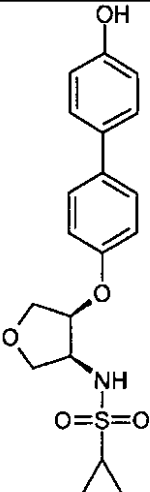
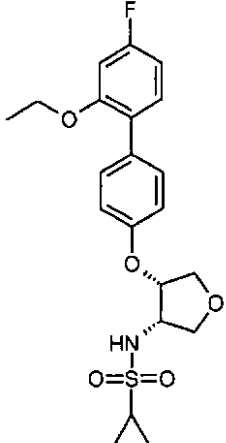
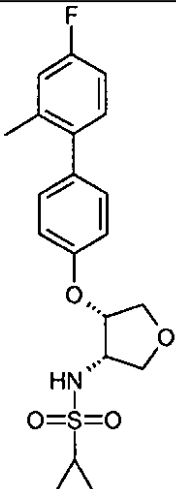
TABLE 1

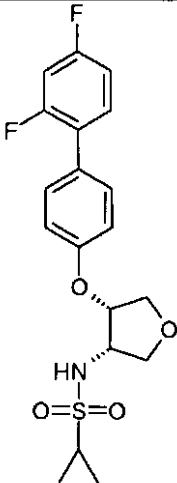
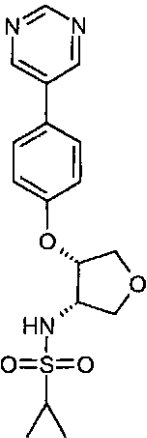
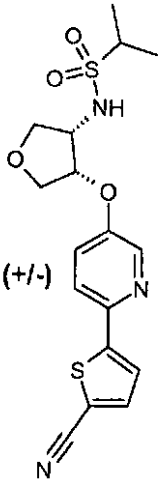
Ex #	Structure	Met hod	IUPAC Name	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (unless otherwise indicated): observed peaks, δ (ppm); Mass spectrum: observed ion <i>m/z</i> ; additional data
8		A	<i>trans</i> - <i>N</i> -{4-[(2'-ethoxy biphenyl-4-yl)oxy] tetrahydro furan-3-yl}propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.39 (m, 9H), 3.22 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.98 (dd, <i>J</i> =10.4, 1.9 Hz, 1H), 4.05 (q, <i>J</i> =6.9 Hz, 2H), 4.14 (m, 2H), 4.29 (dd, <i>J</i> =10.4, 4.8 Hz, 1H), 4.93 (m, 1H), 5.02 (br d, <i>J</i> =8.5 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.01 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.26-7.33 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 406.1 (M+1).

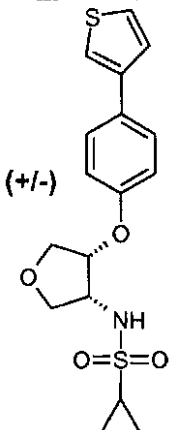
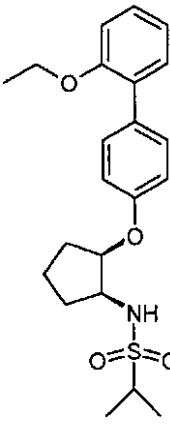
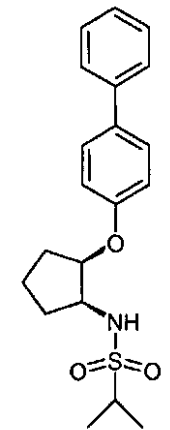
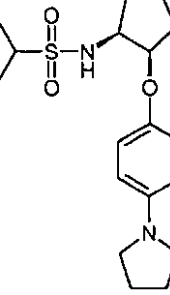
9		B	<i>cis</i> -N-{4-[(4'-cyano biphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.36 (<i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 3.17 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> =9.0, 8.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, <i>J</i> =10.7, 1.7 Hz, 1H), 4.14-4.30 (m, 3H), 4.86 (m, 1H), 5.00 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.62 (d, half of AB quartet, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.69 (d, half of AB quartet, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H). ¹³ C NMR δ 16.53, 54.33, 55.42, 70.12, 71.95, 75.94, 110.33, 116.08, 118.90, 127.12, 128.58, 132.52, 132.83, 144.63, 156.99.
10		B	<i>cis</i> -N-[4-(4-pyridin-3-ylphenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.35 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 3.15 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> =8.8, 8.8 Hz, 1H), 3.99 (dd, <i>J</i> =10.7, 1.7 Hz, 1H), 4.14-4.30 (m, 3H), 4.85 (m, 1H), 5.38 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.34 (br dd, <i>J</i> =7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.81 (ddd, <i>J</i> =7.9, 2.2, 1.7 Hz, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> =4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.77 (br d, <i>J</i> =2 Hz, 1H). ¹³ C NMR δ 16.55, 54.32, 55.47, 70.15, 71.99, 76.00, 116.14, 123.50, 128.44, 131.53, 133.89, 135.75, 147.78, 147.96, 156.63.
11		B	<i>cis</i> -N-{4-[4-(2-thienyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.36 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 3.16 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> =8.5, 9 Hz, 1H), 3.98 (dd, <i>J</i> =10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.14-4.28 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 7.07 (dd, <i>J</i> =5.1, 3.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, <i>J</i> =3.6, 1.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, <i>J</i> =5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H). ¹³ C NMR observed peaks: δ 16.57, 16.61, 54.39, 55.42, 70.35, 71.99, 75.97, 115.97, 122.51, 124.30, 127.43, 127.98, 143.61, 155.90.

12		Ex 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(6-fluoro pyridin-3-yl) phenoxy] tetrahydro furan-3- yl}propane- 2- sulfonamide	¹ H NMR δ 1.35 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H), 3.16 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> =9.0, 8.6 Hz, 1H), 3.98 (dd, <i>J</i> =10.7, 1.7 Hz, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> =8, 8 Hz, 1H), 4.19 (dd, <i>J</i> =10.7, 4.3 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.14 (d, <i>J</i> =9.6 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.90 (ddd, <i>J</i> =8.5, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 8.32 (br d, <i>J</i> =2.6 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 380.9 (M+1).
13		Ex 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(6-methoxy pyridin-3-yl) phenoxy] tetrahydro furan-3- yl}propane- 2- sulfonamide	¹ H NMR δ 1.34 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 3.15 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> =8.9, 8.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.98 (dd, assumed, partially obscured by methyl group, <i>J</i> =10.8, 1.8 Hz, 1H), 4.14 (dd, <i>J</i> =8, 8 Hz, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> =10.7, 4.2 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.03 (d, <i>J</i> =9.5 Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> =8.6, 0.7 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.72 (dd, <i>J</i> =8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, <i>J</i> =2.6, 0.7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 393.4 (M+1).
14		Ex 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(3-furyl) phenoxy] tetrahydro furan-3- yl}propane- 2- sulfonamide	¹ H NMR δ 1.35 (d, <i>J</i> =6.7 Hz, 3H), 1.38 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 3.15 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, <i>J</i> =8.7, 8.7 Hz, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> =10.7, 1.8 Hz, 1H), 4.13-4.19 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, <i>J</i> =1.9, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> =1.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> =1.5, 0.8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 352.0 (M+1).

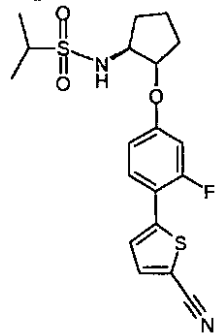
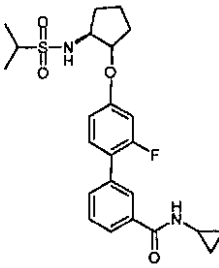
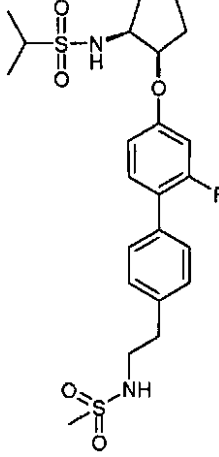
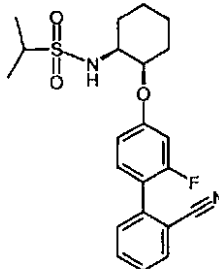
15		Ex 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(2-fluoropyridin-3-yl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.35 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 3.15 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> =8.7, 8.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, <i>J</i> =10.7, 1.5 Hz, 1H), 4.15 (dd, <i>J</i> =7.8, 7.8 Hz, 1H), 4.20 (dd, <i>J</i> =10.8, 4.2 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 6.96 (d, <i>J</i> =8.6 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.51 (br d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.83 (m, 1H), 8.16 (br d, <i>J</i> =4.8 Hz, 1H). ¹³ C NMR δ 16.53, 16.56, 54.36, 55.42, 70.21, 71.98, 75.89, 115.74, 121.82 (d, <i>J</i> =4 Hz), 123.05 (d, <i>J</i> =28 Hz), 127.52 (d, <i>J</i> =4 Hz), 130.26, 140.23 (d, <i>J</i> =4 Hz), 145.90 (d, <i>J</i> =15 Hz), 156.63, 160.21 (d, <i>J</i> =240 Hz).
16		Ex 2	<i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(2'-cyano-4'-fluorobiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.38 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.41 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 3.20 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.77 (dd, <i>J</i> =8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.00 (dd, <i>J</i> =10.7, 1.6 Hz, 1H), 4.17 (dd, <i>J</i> =7.9, 7.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, <i>J</i> =10.7, 4.2 Hz, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.51 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 7.03 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.46-7.51 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> 404.9 (M+1). HPLC: Chiralpak AD-H column; 75:25 CO ₂ : propanol; second-eluting enantiomer.
17		Ex 2	<i>N</i> -[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-[(4'-fluorobiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.36 (d, <i>J</i> =6.6 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 3.16 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, <i>J</i> =8.7, 8.7 Hz, 1H), 3.99 (br d, <i>J</i> =10.8 Hz, 1H), 4.18 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 7.10 (dd, <i>J</i> =8.6, 8.6 Hz, 2H), 7.46-7.49 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> 379.9 (M+1). HPLC: Chiralcel OJ-H column; 75:25 CO ₂ : methanol; second-eluting enantiomer.

18		Ex 2	N-((3S,4S)-4-[(4'-hydroxybiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl)propane-2-sulfonamide	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1.26 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, J=6.8 Hz, 3H), 3.16 (septet, J=6.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, J=8.6, 8.6 Hz, 1H), 3.93 (dd, J=10.4, 1.6 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=10.4, 4.2 Hz, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.9 (1H, assumed, obscured by water signal), 6.83 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 2H). LCMS m/z 376.5 (M-1).
19		Ex 2	N-((3S,4S)-4-[(2'-ethoxy-4'-fluorobiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl)propane-2-sulfonamide	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.36-1.40 (m, 9H), 3.17 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 1H), 4.01-4.05 (m, 3H), 4.15-4.21 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.88 (d, J=9.4 Hz, 1H), 6.68-6.73 (m, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=8.3, 6.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.9 Hz, 2H). LCMS m/z 424.0 (M+1).
20		Ex 2	N-((3S,4S)-4-[(4'-fluoro-2'-methylbiphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl)propane-2-sulfonamide	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.37 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 3.18 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=10.6, 1.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=10.6, 4.4 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.94 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 3H), 6.97 (dd, J=9.8, 2.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.8 Hz, 2H). LCMS m/z 394.1 (M+1).

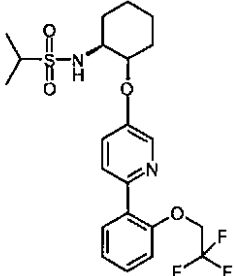
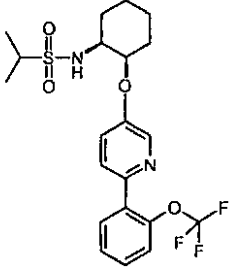
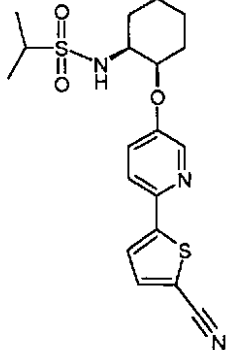
21		Ex 2	N-((3S,4S)-4-[(2',4'-difluoro biphenyl-4-yl)oxy]tetrahydrofuran-3-yl)propane-2-sulfonamide	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.36 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.8 Hz, 3H), 3.16 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 1H), 4.00 (dd, J=10.7, 1.8 Hz, 1H), 4.15-4.22 (m, 2H), 4.25 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.97 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.88-6.97 (m, 4H), 7.36 (ddd, J=8.7, 8.7, 6.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 2H). LCMS m/z 398.5 (M+1).
22		Ex 2	N-[(3S,4S)-4-(4-pyrimidin-5-ylphenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.37 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 3.19 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, J=8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J=10.7, 1.5 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=7.9, 7.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=10.7, 4.3 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.91 (m, 1H), 5.88 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 2H), 8.88 (s, 2H), 9.16 (s, 1H). LCMS m/z 364.5 (M+1).
23		Ex 2	cis-N-[4-([6-(5-cyano-2-thienyl)pyridin-3-yl]oxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.36-1.39 (m, 6H), 3.18 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=9.2, 8.7 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=10.9, 1.6 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=8, 8 Hz, 1H), 4.20 (dd, J=10.9, 4.2 Hz, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.92 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J=8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.8, 0.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=2.9, 0.5 Hz, 1H). LCMS m/z 394.0 (M+1).

24		Ex 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(3-thienyl)phenoxy]tetrahydrofuran-3-yl}propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.36 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 3.16 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.73 (dd, <i>J</i> =8.6, 8.6 Hz, 1H), 3.99 (dd, <i>J</i> =10.6, 1.6 Hz, 1H), 4.14-4.20 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> =9.4 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.33-7.39 (m, 3H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 368.0 (M+1).
25		Ex 6	N-[(1S,2R)-2-[(2'-ethoxybiphenyl-4-yl)oxy]cyclopentyl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.36 (d, <i>J</i> =7 Hz, 3H), 1.37 (t, <i>J</i> =7.1 Hz, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.96-2.00 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.15 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.05 (q, <i>J</i> =7.0 Hz, 2H), 4.68 (m, 1H), 4.73 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 6.92 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 6.97 (br d, <i>J</i> =8.2 Hz, 1H), 7.01 (ddd, <i>J</i> =7.4, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (ddd, <i>J</i> =8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, <i>J</i> =7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H). MS (APCI) <i>m/z</i> 404.3 (M+1).
26		Ex 6	N-[(1S,2R)-2-(biphenyl-4-yloxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.36 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.94-2.00 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 3.15 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.68 (ddd, <i>J</i> =4.5, 4.5, 2.2 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> =9.3 Hz, 1H), 6.97 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> =8.7 Hz, 2H), 7.56 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 360.1 (M+1).
27		C	N-[(1S,2R)-2-(4-pyrrolidin-1-ylphenoxy)cyclopentyl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.36 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.79-1.91 (m, 4H), 2.00 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 3.15 (septet, <i>J</i> =6.8 Hz, 1H), 3.24 (m, 4H), 3.83 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.82 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> =8.9 Hz, 2H), 6.82 (d, <i>J</i> =9.0 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 353 (M+1).

28		Ex 6 D	2-cyano-4'- (((1R,2S)-2- [(isopropyl sulfonyl) amino] cyclopentyl] oxy) biphenyl-4- carboxylic acid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1.38 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.41 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 2H), 1.94-2.05 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 3.17 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.80 (d, J=9.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.30 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.48 (d, J=1.7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 429.1 (M+1).
29		B	N-((1S,2R)- 2-[(2-fluoro biphenyl-4- yl)oxy]cyclo pentyl] propane-2- sulfonamide	¹ H NMR δ 1.37 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.67 (m, 1H), 1.81-2.05 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 3.15 (m, J=6.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.69 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.72 (dd, J=12.3, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 378.6 (M+1).
30		Ex 2	N-((1S,2R)- 2-[(2'- cyano-2,4'- difluoro biphenyl-4- yl)oxy]cyclo pentyl]propane-2- sulfonamide	¹ H NMR δ 1.37 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.80-2.07 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 3.16 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.63-4.68 (m, 2H), 6.76 (dd, J=11.7, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (br dd, J=8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.6, 8.6 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=8.8, 8.0, 2.6 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 418.7 (M-1).
31		B	N-((1S,2R)- 2-[(2'- ethoxy-2- fluoro biphenyl-4- yl)oxy] cyclopentyl] propane-2- sulfonamide	¹ H NMR δ 1.33 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.37 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 3.15 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.06 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.64-4.68 (m, 2H), 6.68 (dd, J=11.5, 2.5 Hz, 1H), 6.73 (br dd, J=8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.96-7.03 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.29 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J=8.2, 7.5, 1.8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 422 (M+1).

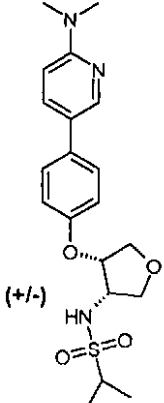
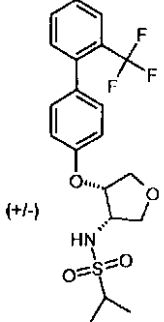
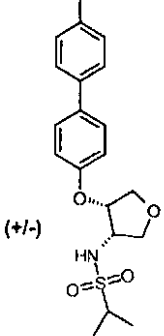
32		Ex 6	N-((1S,2R)-2-[4-(5-cyano-2-thienyl)-3-fluorophenoxy]cyclopentyl)propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.37 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.80-1.95 (m, 3H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 3.15 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.57 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.72-6.79 (m, 2H), 7.34 (dd, J=4.0, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=4.0, 1.0 Hz, 1H). LCMS m/z 407 (M-1).
33		B	N-cyclopropyl-2'-fluoro-4'-((1R,2S)-2-[(isopropylsulfonyl)amino]cyclopentyl)oxybiphenyl-3-carboxamide	¹ H NMR δ 0.65 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.62-1.71 (m, 1H), 1.81-2.04 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 3.15 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.63-4.67 (m, 2H), 6.30 (br s, 1H), 6.72 (dd, J=12.2, 2.5 Hz, 1H), 6.78 (br dd, J=8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.48 (br dd, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.70 (ddd, J=7.7, 1.8, 1.2 Hz, 1H), 7.85 (m, 1H). LCMS m/z 461 (M+1).
34		Ex 2	N-((1S,2R)-2-[(2-fluoro-4'-{2-[(methylsulfonyl)amino]ethyl}biphenyl-4-yl)oxy]cyclopentyl)propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.37 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.40 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.63-1.71 (m, 1H), 1.82-2.04 (m, 4H), 2.14 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.93 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.16 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.46 (dt, J=6.6, 6.6 Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 4.25 (br t, J=6.5 Hz, 1H), 4.64-4.67 (m, 2H), 6.71 (dd, J=12.2, 2.5 Hz, 1H), 6.77 (br dd, J=8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J=8.8, 8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.2, 1.6 Hz, 2H). LCMS m/z 499.0 (M+1).
35		Ex 2	N-((1S,2R)-2-[(2'-cyano-2-fluorobiphenyl-4-yl)oxy]cyclohexyl)propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.36-1.40 (m, 6H), 1.4-1.56 (m, 4H), 1.80-1.91 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 3.14 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.49 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 6.81 (dd, J=11.7, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.6, 8.6 Hz, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.65 (ddd, J=7.7, 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (br d, J=7.8 Hz, 1H). LCMS m/z 415.3 (M-1).

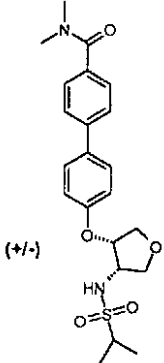
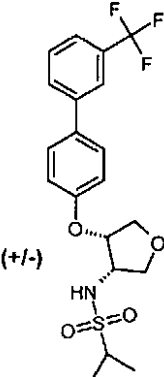
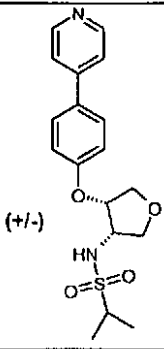
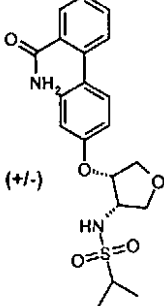
36		Ex 2	N-((1S,2R)-2-[(2'-cyano-2,4'-difluoro biphenyl-4-yl)oxy] cyclohexyl) propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.35-1.38 (m, 6H), 1.4-1.53 (m, 4H), 1.79-1.90 (m, 3H), 2.14 (m, 1H), 3.13 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.54 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 6.80 (dd, J=11.7, 2.4 Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=8.5, 8.5 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H). LCMS m/z 433 (M-1).
37		Ex 2	N-((1S,2R)-2-[4-(5-cyano-2-thienyl)-3-fluoro phenoxy] cyclohexyl) propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.37 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.4-1.58 (m, 4H), 1.80-1.90 (m, 3H), 2.12 (m, 1H), 3.13 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.57 (m, 1H), 4.42 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.77-6.84 (m, 2H), 7.34 (dd, J=4.0, 0.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 8.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=4.0, 1.0 Hz, 1H). LCMS m/z 423.5 (M+1).
38		C	N-((1S,2R)-2-(4-pyrrolidin-1-ylphenoxy) cyclohexyl) propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.36 (m, 2H, assumed, obscured by methyl groups), 1.38 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.51-1.63 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 3H), 2.00 (m, 4H), 2.03 (m, 1H, assumed, obscured by pyrrolidine signal), 3.14 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.25 (m, 4H), 3.52 (m, 1H), 4.34 (m, 1H), 4.68 (d, J=9.2 Hz, 1H), 6.52 (br d, J=8.8 Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.0 Hz, 2H). LCMS m/z 366.7 (M+1).
39		Ex 2	N-((1S,2R)-2-[(2'-ethoxy biphenyl-4-yl)oxy] cyclohexyl) propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.36-1.39 (m, 9H), 1.36-1.58 (m, 4H, assumed, obscured by methyl groups), 1.78-1.98 (m, 3H), 2.16 (m, 1H), 3.14 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.05 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.58 (d, J=9.3 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 6.94-7.03 (m, 4H), 7.28 (ddd, J=8.2, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 2H). LCMS m/z 415.6 (M-1).

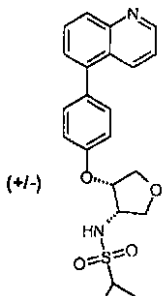
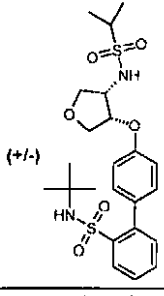
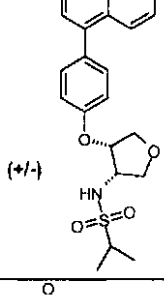
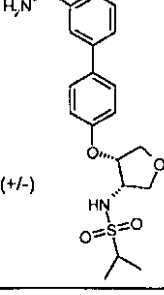
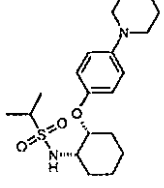
40		B	N-[(1S,2R)-2-({6-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenyl]pyridin-3-yl}oxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.36-1.39 (m, 6H), 1.4-1.57 (m, 4H, assumed, partially obscured by methyl signals), 1.81-1.97 (m, 3H), 2.10-2.18 (m, 1H), 3.14 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.36 (q, J=8.2 Hz, 2H), 4.53 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 6.97 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J=7.5, 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J=8.2, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, J=7.7, 1.7 Hz, 1H), 8.42 (dd, J=3.0, 0.6 Hz, 1H). LCMS m/z 470.7 (M-1).
41		B	N-[(1S,2R)-2-({6-[2-(trifluoromethoxy)phenyl]pyridin-3-yl}oxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.37 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.38 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.4-1.58 (m, 4H, assumed, partially obscured by methyl signals), 1.81-1.97 (m, 3H), 2.11-2.17 (m, 1H), 3.14 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 4.53 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.69 (m, 1H), 7.33-7.36 (m, 2H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.64 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.44 (dd, J=3.0, 0.6 Hz, 1H). LCMS m/z 459 (M+1).
42		Ex 2	N-[(1S,2R)-2-({6-[5-cyano-2-thienyl]pyridin-3-yl}oxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide	¹ H NMR δ 1.38 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.43-1.56 (m, 4H, assumed, partially obscured by water signal), 1.82-1.90 (m, 3H), 2.06-2.12 (m, 1H), 3.15 (septet, J=6.8 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 4.44 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 7.35 (dd, J=8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.7, 0.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J=2.9, 0.6 Hz, 1H). LCMS m/z 406 (M+1).

32

TABLE 2

Ex #	Method	Structure	IUPAC Name	Ret. Time (min.)	Mol. Wt. Calc.	Mass spec: Obs ion <i>m/z</i> (M+1)
43	E		<i>cis</i> -N-[4-{4-[6-(dimethyl-amino)-pyridin-3-yl]phenoxy}-tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	1.66 ^A	405.17	406.07
44	E		<i>cis</i> -N-[4-{[2'-(trifluoro-methyl)-biphenyl-4-yl]oxy}-tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	3.43 ^A	429.12	430.03
45	E		<i>cis</i> -N-[4-{[4'-methylbiphenyl-4-yl]oxy}-tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	3.43 ^A	375.15	376.05

46	E		<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)-N,N-dimethylbiphenyl-4-carboxamide	2.46 ^A	432.17	433.08
47	E		<i>cis</i> -N-[4-{[3'-(trifluoromethyl)biphenyl-4-yl]oxy}tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	3.53 ^A	429.12	430.06
48	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-pyridin-4-ylphenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	1.47 ^A	362.13	363.06
49	E		<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)biphenyl-2-carboxamide	2.20 ^A	404.14	405.04

50	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-quinolin-5-ylphenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	1.79 ^A	412.15	413.05
51	E		<i>cis</i> -N-tert-butyl-4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)biphenyl-2-sulfonamide	3.25 ^A	496.17	497.07
52	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-isoquinolin-5-ylphenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propane-2-sulfonamide	1.78 ^A	412.15	413.04
53	E		<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)biphenyl-3-carboxamide	2.28 ^A	404.14	405.01
54	F		N-[(1S,2R)-2-(4-piperidin-1-ylphenoxy)cyclohexyl]propane-2-sulfonamide	4.35 ^B	380.21	381.24

^AColumn: Waters Sunfire C₁₈ 3.5 μm, 4.6x50 mm; Mobile phase A: 0.05% TFA in water; Mobile phase B: 0.05% TFA in CH₃CN; Flow rate 2.0 mL/min.

GRADIENT:	
0 minutes	5%B
4 minutes	95%B
5 minutes	95%B

^BColumn: Waters Xterra C₁₈ 3.5 µm, 4.6x50 mm; Mobile phase A: 0.1% NH₄OH in water; Mobile phase B: 0.1% NH₄OH in CH₃CN; Flow rate 2.0 mL/min.

GRADIENT:	
0 minutes	5%B
5.83 minutes	95%B
9.0 minutes	95%B

5

Biological Protocols

Growth and Maintenance of ES Cells

Murine ES cell line E14, with a targeted mutation in the Sox1 gene and a neuroectodermal marker that offers G418 resistance when the Sox1 gene is expressed (Stem Cell Sciences, West Mains Road, Edinburgh, Scotland EH9 3JQ) may be used in all experiments. ES cells may be maintained undifferentiated as previously described (Methods For The Isolation And Maintenance Of Murine Embryonic Stem Cells; Roach-M-L, McNeish-J-D., Methods in Molecular Biology, 185, 1-16 (2002)). Briefly, ES cells may be grown in stem cell culture media comprising a base medium of Knockout™ D-MEM (Invitrogen 5791 Van Allen Way, Carlsbad, CA USA 92008,), supplemented with 15% ES qualified Fetal Bovine Serum (FBS) (Invitrogen), 0.2 mM L-Glutamine (Invitrogen), 0.1 mM MEM non-essential amino acids (Invitrogen), 30 µg/ml Gentamicin (G418) (Invitrogen), 1000 U/ml ESGRO™ (CHEMICON International, Inc., 28820 Single Oak Drive, Temecula, CA 92590) and 0.1 mM 2-mercaptoethanol (Sigma, 3050 Spruce St., St. Louis, MO 63103). ES cells may then be plated on gelatin-coated dishes (BD

10

15

20

SA

-88-

Biosciences, 2350 Qume Drive, San Jose, CA 95131), wherein the media is changed daily and the cells dissociated with 0.05% Trypsin EDTA (Invitrogen) every other day.

Neural In Vitro Differentiation of ES Cells

5 Embryoid Body Formation: Prior to embryoid body (EB) formation the ES cells may be weaned from FBS onto Knockout Serum Replacement™ (KSR) (Invitrogen). To form EBs, ES cells may be dissociated into a single cell suspension, then 3×10^6 cells plated in bacteriology dishes (Nunc 4014) and grown as a suspension culture in NeuroEB-I medium that consisted of
10 Knockout™ D-MEM (Invitrogen), supplemented with 10% KSR (Invitrogen), 0.2 mM L-Glutamine (Invitrogen), 0.1 mM MEM non-essential amino acids (Invitrogen), 30 µg/ml Gentamicin (Invitrogen), 1000 U/ml ESGRO™ (CHEMICON International, Inc.), 0.1 mM 2-mercaptoethanol (Sigma) and 150 ng/ml Transferrin (Invitrogen). The plates may then be put on a Stovall
15 Belly Button™ shaker in an atmospheric oxygen incubator. The media may be changed on day 2 of EB formation with NeuroEB-I and on day 4 with NeuroEB-II (NeuroEB-I plus 1 µg/ml mNoggin (R&D Systems, 614 McKinley Place N.E. Minneapolis, MN 55413))

20 Neuronal Precursor Selection and Expansion: On day 5 of EB formation, EBs may be dissociated with 0.05% Trypsin EDTA, and 4×10^6 cells/100mm dish may then be plated on Laminin coated tissue culture dishes in NeuroEB-II-G418 medium that consisted of a base medium of a 1:1 mixture of D-MEM/F12 supplemented with N2 supplements and NeuroBasal Medium supplemented with B27 supplement and 0.1 mM L-Glutamine (all from
25 Invitrogen). The base medium may then be supplemented with 10 ng/ml bFGF (Invitrogen), 1 µg/ml mNoggin, 500 ng/ml SHH-N (ProSpecBio Rehovot Science Park, P.O. BOX 398, Rehovot 76103, Israel), 100 ng/ml FGF-8b (R&D Systems), 1 µg/ml Laminin and 200 µg/ml G418 (Invitrogen) for selection of neuronal precursors expressing Sox-1. The plates may then be put in an
30 incubator containing 2% oxygen and maintained in these conditions. During the 6-day selection period, the NeuroEB-II media should be changed daily.

On day 6, the surviving neuronal precursor foci may then be dissociated with 0.05% Trypsin EDTA and the cells plated at a density of 1.5×10^6 cells/100mm Laminin coated dish in NeuroII-G418 medium. The cells may then be dissociated every other day for expansion, and prepared for cryopreservation at passage 3 or 4. The cryopreservation medium typically contains 50% KSR,
5 10% dimethyl sulfoxide (DMSO) (Sigma) and 40% NeuroII-G418 medium. Neuronal precursors may be cryopreserved at a concentration of 4×10^6 cells/ml and 1ml/cryovial in a controlled rate freezer overnight then transferred to an ultra-low freezer or liquid nitrogen for long-term storage.

10 Neuronal Differentiation: Cryopreserved ES cell-derived neuronal precursors may be thawed by the rapid thaw method in a 37°C water-bath. The cells are then transferred from the cryovial to a 100mm Laminin coated tissue culture dish that already contains NeuroII-G418 that has been equilibrated in a 2 percent oxygen incubator. The media is changed with
15 fresh NeuroII-G418 the next day. The cells may be dissociated every other day as described above for expansion to generate enough cells to plate for the screen. For the screen, the cells are plated into 384-well poly-d-lysine coated tissue culture dishes (BD Biosciences) by the automated SelecT® (The Automation Partnership York Way, Royston, Hertfordshire SG8 5WY
20 UK) at a cell density of 6K cells/well in differentiation medium NeuroIII that contains a 4:1 ratio of the NeuroBasalMedium/B27:D-MEM/F12/N2 supplemented with 1µM cAMP (Sigma), 200µM Ascorbic Acid (Sigma), 1µg/ml Laminin (Invitrogen) and 10ng/ml BDNF (R&D Systems, 614 McKinley Place N.E. Minneapolis, MN 55413). The plates are then put in an incubator
25 with 2 percent oxygen and allowed to complete the differentiation process for 7 days. The cells could then be used over a 5-day period for the high throughput screen.

In vitro assays**Procedure for AMPA ES Cell FLIPR Screen**

On the day of the assay, the FLIPR assay may be performed using the following methods:

5 Assay buffer:

	Compound	g/L	MW	[concentration]
	NaCl	8.47	58.44	145 mM
	Glucose	1.8	180.2	10 mM
	KCl	.37	74.56	5 mM
10	MgSO ₄	1 ml 1M Stock	246.48	1 mM
	HEPES	2.38	238.3	10 mM
	CaCl ₂	2 ml 1M Stock	110.99	2 mM

The pH may be adjusted to 7.4 with 1M NaOH. Prepare a 2 mM (approx.) stock solution of Fluo-4 AM (Invitrogen) dye in DMSO - 22 µl DMSO
15 per 50 µg vial (440 µL per 1 mg vial). Make a 1 mM (approx.) Fluo-4 AM, PA working solution per vial by adding 22 µl of 20% pluronic acid (PA) (Invitrogen) in DMSO to each 50 µg vial (440 µL per 1 mg vial). Prepare a 250 mM Probenecid (Sigma) stock solution. Make 4 µM (approx.) dye incubation media by adding the contents of 2 50 µg vials per 11 ml DMEM
20 high glucose without glutamine (220 ml DMEM per 1 mg vial). Add 110 µL probenecid stock per 11 ml media (2.5 mM final concentration). Dye concentrations ranging from 2 µM to 8 µM dye may be used without altering agonist or potentiator pharmacology. Add probenecid to the assay buffer used for cell washing (but not drug preparation) at 110 µl probenecid stock
25 per 11 ml buffer.

Remove growth media from cell plates by flicking. Add 50 µl / well dye solution. Incubate 1 hour at 37°C and 5% CO₂. Remove dye solution and wash 3 times with assay buffer + probenecid (100 µl probenecid stock per 10 ml buffer), leaving 30 µL / well assay buffer. Wait at least 10-15 minutes.
30 Compound and agonist challenge additions may be performed with the FLIPR (Molecular Devices, 1311 Orleans Ave, Sunnyvale, CA 94089). The first

addition is for test compounds, which are added as 15 μ L of a 4X concentration. The second addition is 15 μ L of 4X concentration of agonist or challenge. This achieves 1X concentration of all compounds only after second addition. Compounds are pretreated at least 5 minutes before agonist addition.

Several baseline images are collected with the FLIPR before compound addition, and images are collected for least one minute after compound addition. Results are analyzed by subtracting the minimum fluorescent FLIPR value after compound or agonist addition from the peak fluorescent value of the FLIPR response after agonist addition to obtain the change in fluorescence. The change in fluorescence (RFUs, relative fluorescent units) are then analyzed using standard curve fitting algorithms. The negative control is defined by the AMPA challenge alone, and the positive control is defined by the AMPA challenge plus a maximal concentration of cyclothiazide (10 μ M or 32 μ M).

Compounds are delivered as DMSO stocks or as powders. Powders are solubilized in DMSO. Compounds are then added to assay drug buffer as 40 μ L top [concentration] (4X the top screening concentration). The standard agonist challenge for this assay is 32 μ M AMPA.

EC₅₀ values of the compounds of the invention are preferably 10 micromolar or less, more preferably 1 micromolar or less, even more preferably 100 nanomolar or less. The data for specific compounds of the invention is provided below in Table 3.

Table 3

Ex. #	AMPA Potentiator Assay EC ₅₀ (μ M)
1	3.33*
2	1.36*
3	0.0217
4	1.79*

56

-92-

5	0.535
6	1.54*
7	0.157
8	2.91
9	6.15*
10	1.16*
11	0.689
12	1.10
13	5.28
14	2.32
15	2.88
16	<0.010
17	0.405*
18	1.18
19	0.248
20	0.729
21	0.239
22	0.861
23	2.58*
24	0.523
25	2.96*
26	1.12*
27	0.857*
28	0.651*
29	0.521
30	0.349
31	0.327

32	1.40
33	0.623*
34	3.22
35	0.525
36	1.61
37	1.72
38	0.327
39	1.42*
40	0.148
41	0.331
42	2.78
43	4.48*
44	2.70*
45	2.55*
46	6.76
47	3.82*
48	0.626*
49	1.41
50	0.452*
51	2.09
52	1.25*
53	1.11
54	0.503

*** Value represents the geometric mean of 2-5 EC₅₀ determinations**

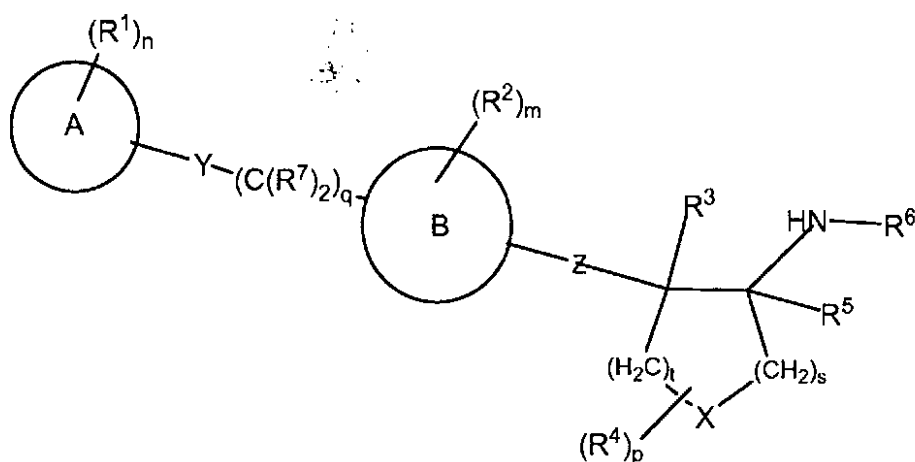
When introducing elements of the present invention or the exemplary embodiment(s) thereof, the articles “a,” “an,” “the” and “said” are intended to
5 mean that there are one or more of the elements. The terms “comprising,”

5X

"including" and "having" are intended to be inclusive and mean that there may be additional elements other than the listed elements. Although this invention has been described with respect to specific embodiments, the details of these embodiments are not to be construed as limitations to the invention, the scope
5 of which is defined by the appended claims.

CLAIMS

1. A compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,



5

wherein each R^1 and each R^2 and each R^7 is independently selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_6-C_{10})aryl$, $(C_1-C_9)heteroaryl$, $(C_1-C_9)heterocycloalkyl$, and $(C_3-C_{10})cycloalkyl$; wherein said $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_6-C_{10})aryl$, $(C_1-C_9)heteroaryl$, $(C_1-C_9)heterocycloalkyl$, or $(C_3-C_{10})cycloalkyl$ are each independently optionally substituted with one, two, three or four R^9 ;

w is 0, 1 or 2;

15

m is zero, one, two or three;

n is zero, one, two or three;

p is zero, one, two or three;

q is zero, one, two or three;

s is one and t is one; or one of s or t is one and the other of s or t is

20

two;

R^3 is hydrogen or $(C_1-C_6)alkyl$;

each R^4 is independently selected from hydrogen, or $(C_1-C_6)alkyl$; wherein said $(C_1-C_6)alkyl$ may be optionally substituted with one, two, three or four halogen, $-CN$, or $-OR^9$;

or two R⁴ groups on the same carbon atom may be taken together to form an oxo (=O) radical or a (C₃-C₆)spirocycloalkyl;

R⁵ is hydrogen, or (C₁-C₆)alkyl;

R⁶ is (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-,
 5 (C₃-C₁₀)cycloalkyl-SO₂-, or [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-; wherein said (C₁-C₆)alkyl moieties of said [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)- and [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂- may optionally be taken together with the nitrogen atom to which they are attached to form a four to six membered heterocyclic ring;

R⁸ is independently selected from the group consisting of hydrogen,
 10 (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl, and (C₃-C₁₀)cycloalkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted with one, two or three substituents independently selected from hydrogen, halo, -CN, perfluoro(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, (C₁-C₆)alkoxy, perfluoro(C₁-C₆)alkoxy, HO-(C=O)-,
 15 (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl]-(NH)-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, H(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N((C₁-C₆)alkyl)]-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-[N((C₁-C₆)alkyl)]-, H₂N-SO₂-, [(C₁-C₆)alkyl]-NH-SO₂-, and [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-; wherein said
 20 (C₁-C₆)alkyl may be additionally optionally substituted with an optionally substituted (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl, or (C₃-C₁₀)cycloalkyl; wherein said optional substituents may be independently substituted with from one, two, three or four radicals independently selected from halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy, and amino;
 25 wherein each of said R⁸ (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl or (C₃-C₁₀)cycloalkyl substituents may be optionally additionally substituted with one, two, three or four radicals independently selected from halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy and amino;

30 each R⁹ is independently selected from the group consisting of halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R¹⁰, -O-(C=O)-R¹⁰, -(NR¹⁰)-(C=O)-R¹⁰,

$-(C=O)-OR^{10}$, $-(C=O)-N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, $-O-(C=O)-OR^{10}$, $-O-(C=O)-N(R^{10})_2$,
 $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-(NR^{10})-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_wR^{10}$, $-SO_2-N(R^{10})_2$;

R^{10} is independently selected from the group consisting of hydrogen,
 (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl and
 5 (C₃-C₁₀)cycloalkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl may be optionally substituted
 with one, two or three substituents independently selected from hydrogen,
 halo, -CN, perfluoro(C₁-C₆)alkyl, hydroxy, amino, (C₁-C₆)alkylamino,
 [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, (C₁-C₆)alkoxy, perfluoro(C₁-C₆)alkoxy, HO-(C=O)-,
 (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, H₂N-(C=O)-,
 10 (C₁-C₆)alkyl]-(NH)-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-,
 H(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N((C₁-C₆)alkyl)]-,
 (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-[N((C₁-C₆)alkyl)]-,
 H₂N-SO₂-, [(C₁-C₆)alkyl]-NH-SO₂-, and [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-; wherein said
 (C₁-C₆)alkyl may also be additionally optionally substituted with an optionally
 15 substituted (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterocycloalkyl or
 (C₃-C₁₀)cycloalkyl; wherein said optional substituents may be independently
 substituted with from one, two, three or four radicals independently selected
 from halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy, and amino;
 wherein each of said R^{10} (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl,
 20 (C₁-C₉)heterocycloalkyl, or (C₃-C₁₀)cycloalkyl substituents may be optionally
 additionally substituted with one, two, three or four radicals independently
 selected from halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy, and
 amino;

R^{11} is hydrogen or (C₁-C₆)alkyl;

25 ring "A" is (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₄-C₁₀)cycloalkyl, or
 (C₁-C₉)heterocycloalkyl; wherein two of said R^1 substituents on said
 (C₄-C₁₀)cycloalkyl and (C₁-C₉)heterocycloalkyl may optionally be attached to
 the same carbon atom and may optionally be taken together to be oxo;

ring "B" is (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₄-C₁₀)cycloalkyl, or
 30 (C₁-C₉)heterocycloalkyl;

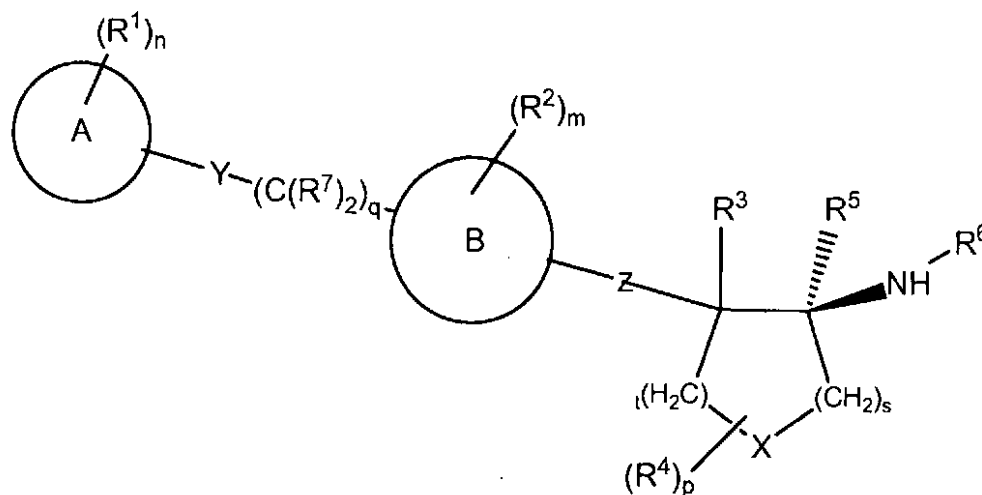
"X" is -O- or $>C(R^4)_2$;

-98-

"Y" is absent, $>NR^{11}$, $-(NR^{11})-(C=O)-$, $>C=O$, $-O-$ or $>C(R^7)_2$; and

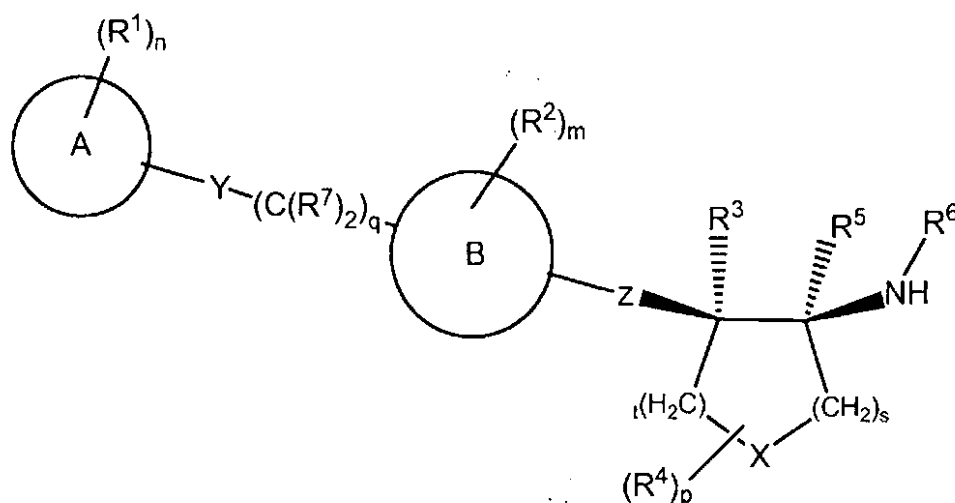
"Z" is $-O-$, $-S-$, $-(S=O)-$, or $-(SO_2)-$.

2. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said compound has the regiochemistry of the Formula:



1a

3. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said compound has the stereochemistry of the Formula:



1b

4. A compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein "Z" is $-O-$.

5. A compound according to any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein X is $-O-$.

6. The compound of any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein ring "A" is phenyl; n is zero, one or two; R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸,
5 -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with one, two, three or four R⁹.

7. The compound of claims 1 to 5, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein ring "A" is (C₁-C₉)heteroaryl; n is zero, one or
10 two; and wherein R¹ is selected from the group consisting of hydrogen, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with one, two, three or four R⁹.

8. The compound of any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein ring "B" is phenyl; m is zero
15 or one; R² is hydrogen, halogen, hydroxyl, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸,
20 -SO₂-N(R⁸)₂, and (C₁-C₆)alkyl; wherein said (C₁-C₆)alkyl is optionally substituted with one, two, three or four R⁹.

9. The compound of any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R² is hydrogen and R⁴ is hydrogen.

25 10. The compound of any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein q is zero.

11. The compound of any of the preceding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Y is absent.

12. The compound of any of the preceding claims, or a
30 pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R⁶ is (C₁-C₅)alkyl-(C=O)-.

13. A compound of claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein said compound is:

Propane-2-sulfonic acid [(3S,4S)-4-(2'-cyano-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amide;

5 Propane-2-sulfonic acid [(3S,4S)-4-(2'-cyano-4'-fluoro-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amide;

Propane-2-sulfonic acid [(3S,4S)-4-(2',4'-difluoro-biphenyl-4-yloxy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amide;

10 Propane-2-sulfonic acid {(3S,4S)-4-[4-(5-cyano-thiophen-2-yl)-phenoxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide;

Propane-2-sulfonic acid {(1S,2R)-2-[4-(5-cyano-thiophen-2-yl)-3-fluorophenoxy]-cyclopentyl}-amide;

Propane-2-sulfonic acid {(1S,2R)-2-[4-(5-cyano-thiophen-2-yl)-phenoxy]-cyclopentyl}-amide;

15 Propane-2-sulfonic acid {(1S,2R)-2-[3-fluoro-4-(2-methanesulfonylamino-ethyl)-phenoxy]-cyclopentyl}-amide;

Propane-2-sulfonic acid {(3S,4S)-4-[5-(2-cyano-phenyl)-pyridin-2-yloxy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amide;

20 Propane-2-sulfonic acid {(1S,2R)-2-[6-(2-cyano-4-fluoro-phenyl)-pyridin-3-yloxy]-cyclohexyl}-amide; or

Propane-2-sulfonic acid {(1S,2R)-2-[6-(5-cyano-thiophen-2-yl)-pyridin-3-yloxy]-cyclohexyl}-amide.

14. A method for the treatment or prevention in a mammal of a condition selected from the group consisting of acute neurological and
25 psychiatric disorders, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, hypoglycemic neuronal damage, dementia, Alzheimer's disease, Huntington's Chorea, amyotrophic lateral sclerosis, ocular damage, retinopathy, cognitive disorders, idiopathic and drug-induced Parkinson's disease, muscular spasms and disorders
30 associated with muscular spasticity including tremors, epilepsy, convulsions, migraine, urinary incontinence, substance tolerance, substance withdrawal,

psychosis, schizophrenia, anxiety, mood disorders, trigeminal neuralgia, hearing loss, tinnitus, macular degeneration of the eye, emesis, brain edema, pain, tardive dyskinesia, sleep disorders, attention deficit/hyperactivity disorder, attention deficit disorder, and conduct disorder, comprising
5 administering a compound of any of the proceeding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, to the mammal.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound of any of the proceeding claims, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC33867A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2010/052827	International filing date (day/month/year) 22/06/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/06/2009
Applicant PFIZER INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/052827

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D213/65 C07D307/22 C07D307/42 C07D333/38 C07D405/12
C07D409/12 C07D409/14 C07D295/096 C07C311/07 A61K31/341
A61K31/381 A61K31/402 A61K31/443 A61K31/4453 A61K31/4709

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/090840 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; THEWLIS KEVIN MICHAEL [GB]; WARD SIMON EDWARD [G] 16 August 2007 (2007-08-16) page 1, line 24 - page 2, line 28; claims 1,4,6,7,12,13; compounds 1-12	1-15
A	EP 1 101 755 A1 (TEIJIN LTD [JP]) 23 May 2001 (2001-05-23) page 14; compound 64	1-15
A	US 2003/073708 A1 (CASTELHANO ARLINDO L [US] ET AL) 17 April 2003 (2003-04-17) page 57; compounds 612, 613	1-15
Y,P	WO 2009/092713 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; THEWLIS KEVIN MICHAEL [GB]; WARD SIMON E [GB]) 30 July 2009 (2009-07-30) page 1, line 3 - line 4; claim 1	1-15
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2010

Date of mailing of the international search report

10/12/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moriggi, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2010/052827

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	WO 2010/041162 A1 (PFIZER [US]; ESTEP KIMBERLY GAIL [US]; O'DONNELL CHRISTOPHER JOHN [US]) 15 April 2010 (2010-04-15) page 1, line 13 - page 2, line 11; claim 1 -----	1-15
Y,P	WO 2010/038167 A1 (PFIZER [US]; ESTEP KIMBERLY GAIL [US]; FLIRI ANTON F J [US]; GALLASCHU) 8 April 2010 (2010-04-08) page 1, line 13 - page 2, line 11; claim 1 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2010/052827

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007090840 A1	16-08-2007	EP 1981865 A1 JP 2010517926 T US 2009221643 A1	22-10-2008 27-05-2010 03-09-2009
EP 1101755 A1	23-05-2001	AT 278661 T AU 750670 B2 AU 4800499 A CA 2337098 A1 CN 1319086 A DE 69920923 D1 DE 69920923 T2 ES 2230864 T3 WO 0005198 A1 PT 1101755 E US 6649656 B1	15-10-2004 25-07-2002 14-02-2000 03-02-2000 24-10-2001 11-11-2004 20-10-2005 01-05-2005 03-02-2000 28-02-2005 18-11-2003
US 2003073708 A1	17-04-2003	NONE	
WO 2009092713 A1	30-07-2009	NONE	
WO 2010041162 A1	15-04-2010	NONE	
WO 2010038167 A1	08-04-2010	NONE	

compuestos por cualquier combinación de cuatro subunidades monoméricas de aproximadamente 900 aminoácidos, codificada cada una por un gen diferente (Glu_{A1-A4}), existiendo cada proteína de subunidad como una de dos variantes de corte y empalme consideradas "flip" y "flop", median la gran mayoría de las

5 transmisiones sinápticas excitadoras en el cerebro de mamífero y durante mucho tiempo se ha propuesto que son un componente integral del sistema de circuitos neuronal que media los procesos cognitivos (Bleakman, D. y Lodge, D. (1998) *Neuropharmacology of AMPA and Kainate Receptors. Neuropharmacology* 37:1187-1204). La combinación de diversas posibilidades

10 heterotetraméricas, dos formas de corte y empalme para cada uno de los cuatro monómeros de iGluR y la edición del ARN de subunidad de receptor con la distribución heterogénea de receptores de AMPA por todo el cerebro destacan la miríada de respuestas de receptor de AMPA potenciales dentro de este órgano (Black, M. D. (2005) *Therapeutic Potential of Positive AMPA*

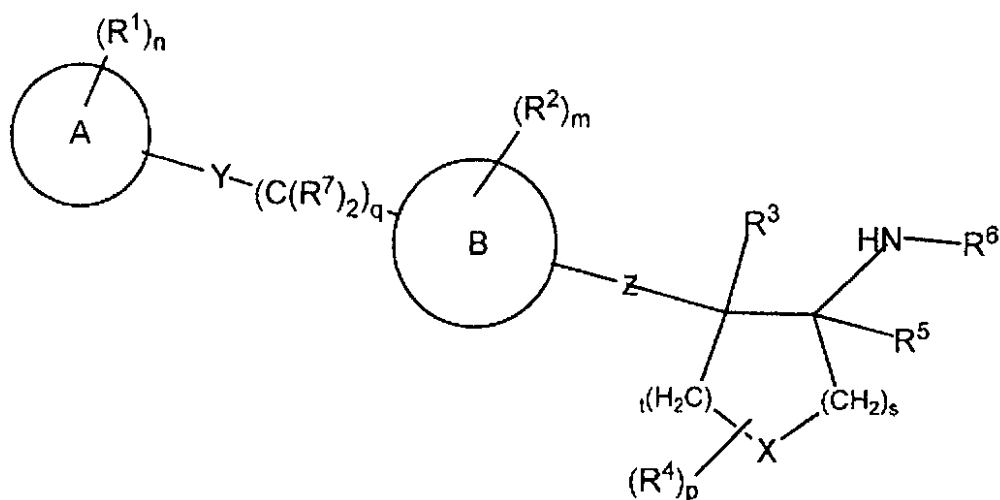
15 *Modulators and Their Relationship to AMPA Receptor Subunits. A Review of Preclinical Data. Psychopharmacology* 179:154-163). Los moduladores de AMPA se han convertido ahora en una diana activa para el descubrimiento de fármacos (véase Rogers, B. y Schmidt, C, (2006) *Novel Approaches for the Treatment of Schizophrenia, Annual Reports in Medicinal Chemistry* 3-21).

20

Sumario de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, que tienen la estructura de fórmula:

GA



I

en la que cada R^1 , cada R^2 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{NR}^8)-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-(\text{NR}^8)-\text{SO}_2-\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_w\text{R}^8$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^8)_2$, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_9), heterocicloalquilo (C_1-C_9) y cicloalquilo (C_3-C_{10}); en los que cada uno de dicho alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_9), heterocicloalquilo (C_1-C_9) o cicloalquilo (C_3-C_{10}) está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro

10 R^9 ;

w es 0, 1 ó 2;

m es cero, uno, dos o tres;

n es cero, uno, dos o tres;

p es cero, uno, dos o tres;

15 q es cero, uno, dos o tres;

s es uno y t es uno; o uno de s o t es uno y el otro de s o t es dos;

R^3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

cada R^4 se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro halógenos, $-CN$ o $-OR^9$;

o dos grupos R^4 sobre el mismo átomo de carbono pueden tomarse
5 juntos para formar un radical oxo ($=O$) o un espirocicloalquilo (C_3-C_6);

R^5 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

R^6 es alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-,
cicloalquil (C_3-C_{10})-SO₂- o [alquil (C_1-C_6)]₂N-SO₂-; en los que dichos restos
alquilo (C_1-C_6) de dicho [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)- y [alquil (C_1-C_6)]₂N-SO₂-
10 pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están
unidos para formar un anillo heterocíclico de tres a seis miembros;

cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por
hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_9), heterocicloalquilo
(C_1-C_9) y cicloalquilo (C_3-C_{10}); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar
15 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados
independientemente entre hidrógeno, halo, $-CN$, perfluoroalquilo (C_1-C_6),
hidroxi, amino, alquilamino (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂amino, alcoxi (C_1-C_6),
perfluoroalcoxi (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C_1 -
 C_6)-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)]-(NH)-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-,
20 alquil (C_1-C_6)-(C=O)-O-, H(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-(C=O)-NH-, alquil (C_1-C_6)-
(C=O)-[N(alquil (C_1-C_6))]-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-, alquil (C_1-C_6)-SO₂-NH-, alquil
(C_1-C_6)-SO₂-[N(alquil (C_1-C_6))]-, H₂N-SO₂-, [alquil (C_1-C_6)]-NH-SO₂- y [alquil
(C_1-C_6)]₂N-SO₂-; en los que dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente
sustituido adicionalmente con un arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_9),
25 heterocicloalquilo (C_1-C_9) o cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido; en



los que dichos sustituyentes opcionales pueden seleccionarse independientemente entre uno, dos, tres o cuatro radicales seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y amino; en los que cada uno de dichos sustituyentes R^8 arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), heteroarilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$), heterocicloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$) o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$) puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro radicales seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_3$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_3$) y amino;

cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^{10}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{10}$, $-(\text{NR}^{10})-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{10}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^{10}$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^{10}$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$, $-(\text{NR}^{10})-\text{SO}_2-\text{R}^{10}$, $-\text{S}(\text{O})_w\text{R}^{10}$ y $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{10})_2$;

cada R^{10} se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), heteroarilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$), heterocicloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$) y cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$); en los que dicho alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, halo, $-\text{CN}$, perfluoroalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$), hidroxilo, amino, alquilamino ($\text{C}_1\text{-C}_6$), [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂amino, alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), perfluoroalcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_6$), $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-$, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-$, formilo, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $(\text{C}=\text{O})-$, $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $(\text{NH})-(\text{C}=\text{O})-$, [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂ $\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$, $\text{H}(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $(\text{C}=\text{O})-[\text{N}(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_6))]-$, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- SO_2- , alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{SO}_2-\text{NH}-$, alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)- $\text{SO}_2-[\text{N}(\text{alquil } (\text{C}_1\text{-C}_6))]-$, $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-$, [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]- $\text{NH}-\text{SO}_2-$ y [alquil ($\text{C}_1\text{-C}_6$)]₂ $\text{N}-\text{SO}_2-$; en los que dicho alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_6$) también puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con un arilo ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$), heteroarilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$), heterocicloalquilo ($\text{C}_1\text{-C}_9$) o cicloalquilo ($\text{C}_3\text{-C}_{10}$);

C₉), heterocicloalquilo (C₁-C₉) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido; en los que dichos sustituyentes opcionales pueden seleccionarse independientemente entre uno, dos, tres o cuatro radicales seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y amino; en los que cada uno de dichos sustituyentes R¹⁰ arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), heterocicloalquilo (C₁-C₉) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro radicales seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y amino;

10 R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

el anillo "A" es arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), cicloalquilo (C₄-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₁-C₉); en los que dos de dichos sustituyentes R¹ sobre dichos cicloalquilo (C₄-C₁₀) y heterocicloalquilo (C₁-C₉) pueden estar opcionalmente unidos al mismo átomo de carbono y pueden tomarse

15 opcionalmente juntos para que sean oxo;

el anillo "B" es arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), cicloalquilo (C₄-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₁-C₉);

"X" es -O- o >C(R⁴)₂;

"Y" es >NR¹¹, -(NR¹¹)-(C=O)-, >C=O, -O- o >C(R⁷)₂; y

20 "Z" es -O-, -S-, -(S=O)- o -(SO₂)-

El término "alquilo" se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado, monoinsaturado y poli-insaturado, de cadena lineal o ramificada, (es decir, un sustituyente obtenido a partir de un hidrocarburo por eliminación de un hidrógeno) que contiene de uno a seis átomos de carbono; y en otra

25 realización, de uno a cuatro átomos de carbono. Los sustituyentes mono- y

poliinsaturados, un denominado alquenilo, tiene de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo alquenilo puede existir en la forma E pura (entgegen), la forma Z pura (zusammen) o cualquier mezcla de las mismas. Poliinsaturado incluye múltiples dobles enlaces y uno o más triples enlaces. Dichos grupos alquilo que
5 contienen triples enlaces, un denominado grupo alquinilo, tiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes saturados incluyen metilo, etilo, propilo (incluyendo n-propilo e isopropilo), butilo (incluyendo n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo), pentilo, iso-amilo, hexilo y similares. Los ejemplos de alquilo insaturado incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo),
10 iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3,3-dimetilbutinilo y similares.

En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, etc.) se indica por el sufijo " C_x-C_y -" en el que x es el mínimo e y es el máximo
15 número de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo C_1-C_6 " se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Como ilustración adicional, cicloalquilo C_3-C_6 se refiere a cicloalquilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.

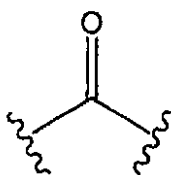
20 Como se usa en el presente documento, el término "perfluoroalquilo (C_1-C_6)" se refiere a un radical alquilo como se ha descrito anteriormente sustituido con uno o más átomos de flúor, incluyendo, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se usa junto
25 con otro(s) término(s), el prefijo "hidroxi" indica que el sustituyente al que está

unido el prefijo está sustituido con uno o más sustituyentes hidroxil. Los compuestos que tienen un carbono al que están unidos uno o más sustituyentes hidroxil incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

El término "ciano" (también denominado "nitrilo") significa -CN , que
5 también puede representarse como $\text{-C}\equiv\text{N}$.

El término "carbonilo" significa -C(O)- , >C=O , -(C=O)- , y también puede representarse como:

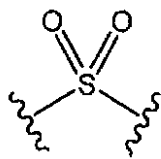


El término "amino" se refiere a -NH_2 .

10 El término "oxo" se refiere a $=\text{O}$.

El término "alcoxi" se refiere a un alquilo unido a un oxígeno, que también puede representarse como: -O-R , en el que el R representa el grupo alquilo. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi y butoxi.

El término "sulfonilo" se refiere a $\text{-S(O)}_2\text{-}$, que también puede



15 representarse como: . Por lo tanto, por ejemplo, "alquil-sulfonil-alquilo" se refiere a $\text{alquil-S(O)}_2\text{-alquilo}$. Los ejemplos de alquilsulfonilo incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo y propilsulfonilo.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se define para incluir anillos hidrocarburo de 3 a 10 miembros, puenteados,
20 policíclicos, espirocíclicos o condensados policíclicos, saturados o insaturados

6A

(no aromáticos), (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclónonilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[3.2.1]octanilo y biciclo[5.2.0]nonanilo, etc.); opcionalmente sustituidos con 1 a 5 sustituyentes adecuados. Preferentemente, el grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono. En una realización, el cicloalquilo puede contener opcionalmente uno, dos o más dobles o triples enlaces no aromáticos no acumulativos. Los anillos espirocíclicos son un tipo particular de cicloalquilo que se producen cuando se forma un anillo alrededor de un átomo de carbono en comparación con un anillo condensado en el que se forma un anillo a través de dos átomos de carbono comunes.

Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se define para incluir grupos monocíclicos con todo carbonos o policíclicos de anillo condensado (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes) que tienen un sistema de electrones pi completamente conjugado. El grupo arilo tiene 6, 8, 9 ó 10 átomos de carbono en el anillo o anillos. Más preferentemente, el grupo arilo tiene 6 ó 10 átomos de carbono en el anillo o anillos. Más preferentemente, el grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo o anillos. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "arilo (C₆-C₁₀)" se refiere a radicales aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antracenilo, indanilo y similares. El grupo arilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se define para incluir grupos heterocíclicos aromáticos monocíclicos o policíclicos de anillo condensado con uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y

N en uno o más de dichos anillos. El grupo heteroarilo tiene de 5 a 12 átomos en el anillo incluyendo de uno a cinco heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S, y N. Uno o más de dichos anillos de dicho grupo heterocíclico pueden no contener heteroátomos. Preferentemente, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 10 átomos en el anillo incluyendo de uno a cuatro heteroátomos. Más preferentemente, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos en el anillo incluyendo uno, dos o tres heteroátomos. Más preferentemente, el grupo heteroarilo tiene de 6 a 8 átomos en el anillo, incluyendo uno o dos heteroátomos. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo (C₁-C₉)" se refiere a radicales aromáticos que contienen al menos un heteroátomo del anillo seleccionado independientemente entre O, S y N y de 1 a 9 átomos de carbono tales como piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, imidazolilo, pirrolilo, oxazolilo (por ejemplo, 1,3-oxazolilo, 1,2-oxazolilo), tiazolilo (por ejemplo, 1,2-tiazolilo, 1,3-tiazolilo), pirazolilo, tetrazolilo, triazolilo (por ejemplo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo), oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), tiadiazolilo (por ejemplo, 1,3,4-tiadiazolilo), quinolilo, isoquinotilo, benzotienilo, benzofurilo, indolilo y similares. El grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados.

Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se define para incluir un anillo de 3 a 20 miembros, monocíclico, puenteado, policíclico, espirocíclico o policíclico condensado, saturado o insaturado, no aromático, que incluye 1 o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Uno o más de dichos anillos del grupo heterocíclico puenteado, policíclico o condensado pueden no contener

CS

heteroátomos. Los ejemplos de dichos anillos heterocicloalquilo incluyen azetidino, tetrahydrofuranoilo, imidazolidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, oxazolidino, tiazolidino, pirazolidino, tiomorfolino, tetrahydrotiazino, tetrahydrotiadiazino, morfolino, oxetano, tetrahydrodiazino, oxazino, oxatiazino, indolino, isoindolino, quinuclidino, cromanilo, isocromanilo, benzoxazino y similares. Otros ejemplos de dichos anillos heterocicloalquilo son tetrahydrofuran-2-ilo, tetrahydrofuran-3-ilo, imidazolidin-1-ilo, imidazolidin-2-ilo, imidazolidin-4-ilo, pirrolidin-1-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperazin-1-ilo, piperazin-2-ilo, piperazin-3-ilo, 1,3-oxazolidin-3-ilo, isotiazolidina, 1,3-tiazolidin-3-ilo, 1,2-pirazolidin-2-ilo, 1,3-pirazolidin-1-ilo, 1,2-tetrahydrotiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrotiazin-3-ilo, 1,2-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-1-ilo, 1,4-oxazin-2-ilo, 1,2,5-oxatiazin-4-ilo y similares. El anillo heterocicloalquilo está opcionalmente sustituido con 1 a 5 sustituyentes adecuados.

Si los sustituyentes se describen como "seleccionados independientemente" entre un grupo, cada sustituyente se selecciona de forma independiente de los otros. Por lo tanto, cada sustituyente puede ser igual o diferente del otro u otros sustituyentes.

Cuando un centro asimétrico está presente en un compuesto de fórmula I (entendiéndose en lo sucesivo en el presente documento que significa la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id o Ie), denominado en lo sucesivo en el presente documento un "compuesto de la invención", el compuesto puede existir en forma de isómeros ópticos (enantiómeros). En una realización, la presente invención comprende enantiómeros y mezclas, incluyendo mezclas racémicas de los compuestos de fórmula I. En otra realización, para los compuestos de

fórmula I que contienen más de un centro asimétrico, la presente invención comprende formas diastereoméricas (diastereómeros individuales y mezclas de los mismos) de compuestos. Cuando un compuesto de fórmula I contiene un grupo o resto alquénilo, pueden surgir isómeros geométricos.

5 La presente invención comprende las formas tautoméricas de compuestos de fórmula I. Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles mediante una barrera de baja energía, puede producirse isomería tautomérica ("tautomería"). Ésta puede tomar la forma de una tautomería de protones en compuestos de fórmula I que contienen, por
10 ejemplo, un grupo imino, ceto u oxima, o la denominada tautomería de valencia en compuestos que contienen un resto aromático. Se deduce que un solo compuesto puede mostrar más de un tipo de isomería. Las diversas proporciones de los tautómeros en forma sólida y líquida dependen de los diversos sustituyentes en la molécula así como de la técnica de cristalización
15 particular usada para aislar un compuesto.

 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente invención, cuando sea posible, incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico,
20 metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como ácidos acético, bencenosulfónico, benzoico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glicólico, isotiónico, láctico, lactobiónico, maleico, málico, metanosulfónico, trifluorometanosulfónico, succínico, toluenosulfónico, tartárico y trifluoroacético. Los ácidos orgánicos adecuados incluyen generalmente, por
25 ejemplo, las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas,

heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.

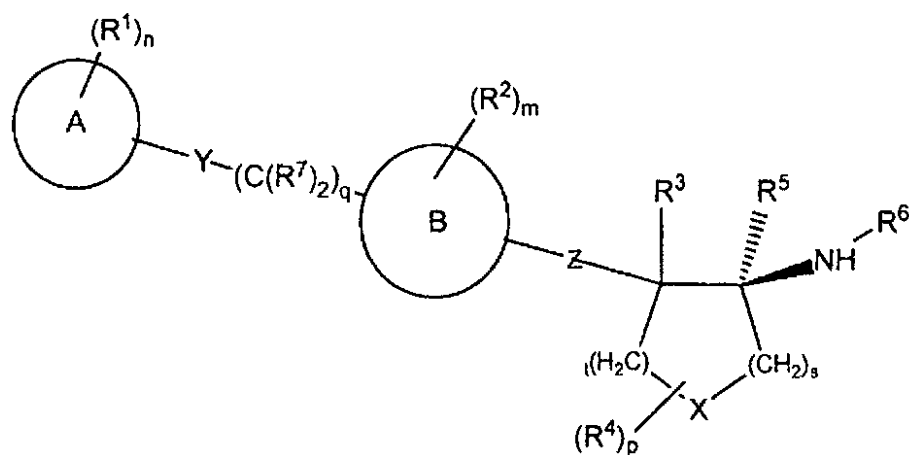
Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales
5 de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. En otra realización, se forman sales de bases a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluyendo sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y
10 cinc.

En una realización, también pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales hemisulfato y hemicalcio.

La presente invención también incluye compuestos marcados con isótopos, que son idénticos a los indicados en la fórmula I, pero en los que uno
15 o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales
20 como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Algunos compuestos marcados con
25 isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se

incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Los isótopos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , se prefieren particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo mayor semi-vida *in vivo* o menos requisitos de dosificación, e incluso puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I de esta invención pueden prepararse realizando los procedimientos desvelados en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones que se muestran más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

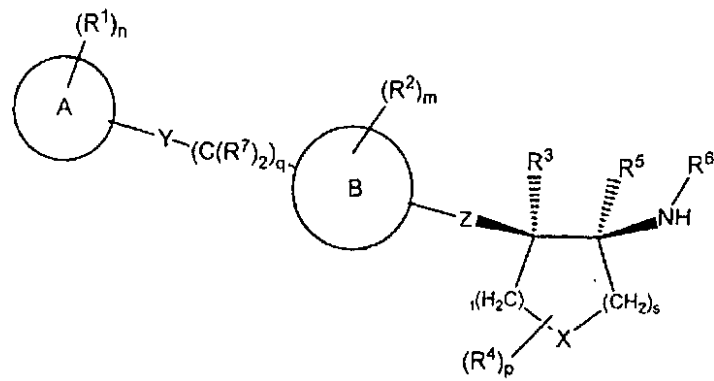
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula:



Ia

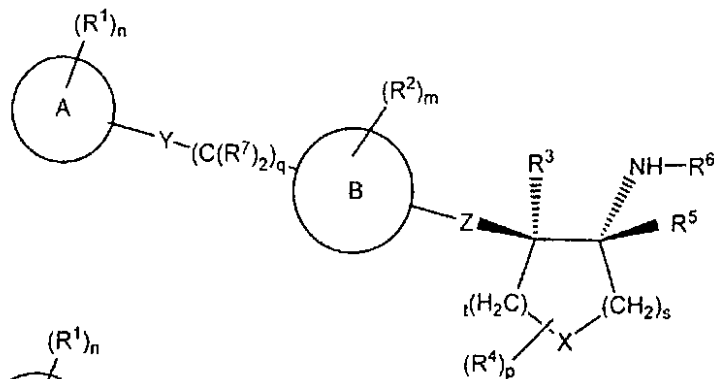
15

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula:

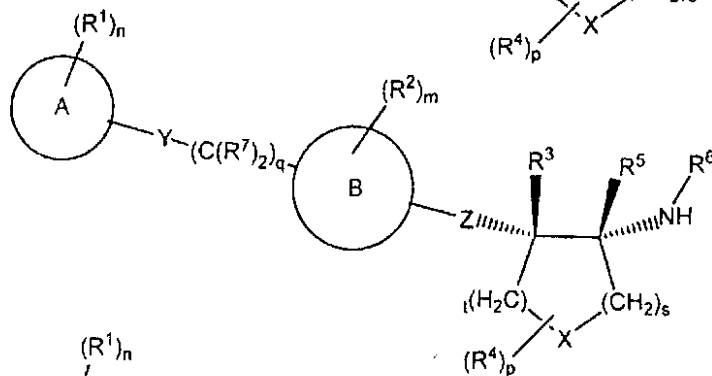


Ib

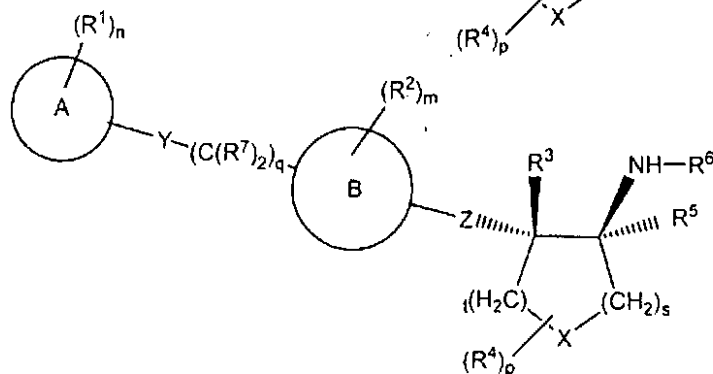
Un experto en la materia apreciará que los compuestos de fórmula I pueden existir como estereoisómeros alternativos, incluyendo los siguientes:



Ic



Id



Ie

Otra realización de la presente invención (los denominados éteres) se refiere a compuestos de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que "Z" es -O-.

Otra realización de la presente invención (los denominados tioéteres) se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que "Z" es -S-.

5 Otra realización de la presente invención (los denominados sulfóxidos) se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que "Z" es -
(S=O)-.

Otra realización de la presente invención (las denominadas sulfonas) se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que "Z" es -
10 (SO₂)-.

Otra realización de la presente invención (los denominados furanos o piranos) se refiere a compuestos de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que X es -O-. Los presentes inventores tienen un particular interés en estos furanos y piranos particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con
15 combinaciones con otras realizaciones de las que las realizaciones de "Z" son de particular interés.

Otra realización de la presente invención (los denominados ciclopentilos o ciclohexilos) se refieren a compuestos de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que X es >C(R⁴)₂, más específicamente en la que cada R⁴ es hidrógeno. Los
20 presentes inventores también tienen un particular interés en estos ciclopentilos o ciclohexilos particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones de las que las realizaciones de "Z" son de particular interés.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la
25 Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "A" es fenilo; más

21

específicamente en la que n es cero, uno o dos; más específicamente en la que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$ y alquilo (C_1-C_6); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 . Los presentes inventores también tienen un particular interés en estos compuestos de fenilo "A" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones de las cuales los "ciclopentilos" o "ciclohexilos" y/o las realizaciones de "Z" son de particular interés.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "A" es heteroarilo (C_1-C_9); más específicamente en la que n es cero, uno o dos; y más específicamente en la que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(CO)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$ y alquilo (C_1-C_6); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 . Los presentes inventores también tienen un particular interés en estos compuestos de heteroarilo (C_1-C_9) "A" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones de las cuales los "ciclopentilos" o "ciclohexilos" "X" y/o las realizaciones de "Z" son de particular interés.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "A" es heterocicloalquilo (C_1-C_9); más específicamente en la que n es cero, uno o dos; y más

específicamente en la que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por oxo, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$ y alquilo (C_1-C_6); en los
 5 que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 . Los presentes inventores también tienen un particular interés en estos compuestos de heterocicloalquilo (C_1-C_9) "A" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones de las cuales los "ciclopentilos" o "ciclohexilos" "X" y/o las realizaciones de "Z" son
 10 de particular interés.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "A" es cicloalquilo (C_4-C_{10}); más específicamente en la que n es cero, uno o dos; y más específicamente en la que R^1 se selecciona entre el grupo constituido por oxo, hidrógeno,
 15 halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)_wR^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(CO)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$ y alquilo (C_1-C_6); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 . Los presentes inventores también tienen un particular interés en estos
 20 compuestos de cicloalquilo (C_4-C_{10}) "A" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones de las cuales los "ciclopentilos" o "ciclohexilos" "X" y/o las realizaciones de "Z" son de particular interés.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la
 25 Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que R^1 es alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6),

ciano o halógeno y está en la posición *orto* o *para* relativa a Y.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "B" es fenilo; más específicamente en la que m es cero o uno; más específicamente en la que R² es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂, y alquilo (C₁-C₆); en los que dicho cicloalquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁹. Los presentes inventores también tienen un interés particular acrecentado en estos compuestos de fenilo "B" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones de las cuales los "ciclopentilos" o "ciclohexilos" "X" y/o las realizaciones de "Z" son de particular interés. Cada una de estas realizaciones también forma realizaciones adicionales de interés con las realizaciones del anillo "A" descritas anteriormente.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula 1 (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "B" es heteroarilo (C₁-C₉); más específicamente en la que m es cero o uno; y más específicamente en la que R² es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂ y alquilo (C₁-C₆); en los que dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁹. Los presentes inventores también tienen un interés particular acrecentado en estos compuestos de heteroarilo (C₁-C₉) "B" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones

de las cuales los "ciclopentilos" o "ciclohexilos" "X" y/o las realizaciones de "Z" son de particular interés. Cada una de estas realizaciones también forma realizaciones adicionales de interés con las realizaciones del anillo "A" descritas anteriormente.

- 5 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "B" es heterocicloalquilo (C_1-C_9); más específicamente en la que n es cero o uno; y más específicamente en la que R^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-$
 10 $N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$ y alquilo (C_1-C_6); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 . Los presentes inventores también tienen un particular interés acrecentado en estos compuestos de heterocicloalquilo (C_1-C_9) "B" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con
 15 otras realizaciones de las cuales los "ciclopentilos" o "ciclohexilos" "X" y/o las realizaciones de "Z" son de particular interés. Cada una de estas realizaciones también forma realizaciones adicionales de interés con las realizaciones del anillo "A" descritas anteriormente.

- Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la
 20 Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "B" es cicloalquilo (C_4-C_{10}); más específicamente en la que m es cero o uno; y más específicamente en la que R^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-$
 $N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$ y alquilo (C_1-C_6);
 25 en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos,



tres o cuatro R^9 . Los presentes inventores también tienen un particular interés acrecentado en estos compuestos de cicloalquilo (C_4-C_{10}) "B" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones de las cuales los "ciclopentilos" o "ciclohexilos" "X" y/o las
5 realizaciones de "Z" son de particular interés. Cada una de estas realizaciones también forma realizaciones adicionales de interés con las realizaciones del anillo "A" descritas anteriormente.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o le), en la que R^2 es alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6),
10 ciano o halógeno.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o le), en la que R^2 es hidrógeno.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o le), en la que R^4 es hidrógeno.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o le), en la que p es dos y ambos R^4 se toman juntos para formar oxo.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o le), en la que p es dos y cada R^4 es alquilo (C_1-C_6).

20 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o le), en la que q es cero.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o le), en la que Y está ausente.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la
25 Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o le), en la que Y es -O-.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que Y es $>C(R^7)_2$.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que R^6 es alquil $(C_1-C_5)-(C=O)-$.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que R^6 es [alquil $(C_1-C_3)_2N-(C=O)-$, en la que dichos restos alquilo (C_1-C_2) pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros.

10 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que R^6 es alquil $(C_1-C_5)-SO_2-$.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que R^6 es cicloalquil $(C_3-C_5)-SO_2-$.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la
15 Fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie), en la que R^6 es [alquil $(C_1-C_3)_2N-SO_2-$; en el que dichos restos alquilo (C_1-C_2) pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros.

Otra realización de la invención también se refiere a cada uno de los
20 compuestos individuales descritos como Ejemplos 1-54 en la sección de Ejemplos de esta memoria descriptiva, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los compuestos específicos preferidos de la invención incluyen:

25 [(3S,4S)-4-(2'-cian-bifenil-4-iloxi)-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;



- [(3*S*,4*S*)-4-(2'-ciano-4'-fluoro-bifenil-4-iloxi)-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- [(3*S*,4*S*)-4-(2',4'-difluoro-bifenil-4-iloxi)-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- 5 {(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cian-tiofen-2-il)-fenoxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- {(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-cian-tiofen-2-il)-3-fluoro-fenoxi]-ciclopentil}-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- {(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-cian-tiofen-2-il)-fenoxi]-ciclopentil}-amida del ácido
- 10 propan-2-sulfónico;
- {(1*S*,2*R*)-2-[3-fluoro-4-(2-metanosulfonilamino-etil)-fenoxi]-ciclopentil}-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- {(3*S*,4*S*)-4-[5-(2-cian-fenil)-piridin-2-iloxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- 15 {(1*S*,2*R*)-2-[6-(2-cian-4-fluoro-fenil)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-amida del ácido propan-2-sulfónico; y
- {(1*S*,2*R*)-2-[6-(5-cian-tiofen-2-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 20 Otros compuestos específicos de la invención, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen los siguientes:
- [4-(4-bencil-fenoxi)-tetrahidro-furan-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- [4-[4-(1-fenil-etil)-fenoxi]-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido propan-2-
- 25 sulfónico;

{4-[4-(hidroxi-fenil-metil)-fenoxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida de del ácido propan-2-sulfónico;

[4-(4-benzoil-fenoxi)-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;

5 [4-(4-fenoximetil-fenoxi)-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;

{4-[4-(pirrolidin-1-carbonil)-fenoxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

10 {4-(3-fluoro-4-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-fenoxi)-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

{4-[4-(1,1-dioxo-1 λ 6*-isotiazolidin-2-ilmetil)-fenoxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

[4-(4-fenoxi-fenoxi)-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;

15 N-[4-[4-(Propan-2-sulfonilamino)-tetrahidrofuran-3-iloxi]-fenil]-benzamida;

{4-[4-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-fenoxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

1,1-dióxido de 2-[2-fluoro-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-fenil]-isotiazolidina; compuesto con amida del ácido propan-2-sulfónico;

20 N-[4-(2'-Ciano-bifenil-4-iloxi)-tetrahidrofuran-3-il]-metanosulfonamida;

3-[4-(2'-Ciano-bifenil-4-iloxi)-tetrahidrofuran-3-il]-1,1 -dimetil-sulfonilurea;

{4-[5-(2-cian-fenil)-piridin-2-iloxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico; y

25 {4-[5-(2-cian-fenil)-pirimidin-2-iloxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico.

Los compuestos de Fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para el tratamiento de una diversidad de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción de glutamato, incluyendo: trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos tales como

5 deficiencias cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e implantación de injertos, ictus, isquemia cerebral, traumatismo de médula espinal, traumatismo cefálico, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión neuronal hipoglucémica, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica,

10 lesión ocular, retinopatía, trastornos cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad muscular incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo cefalea migrañosa), incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, retirada de sustancias (incluyendo, sustancias tales

15 como opiáceos, nicotina, productos del tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), psicosis, esquizofrenia, ansiedad (incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de angustia, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del estado de ánimo (incluyendo trastornos de

20 depresión, manía, bipolar), neuralgia trigeminal, pérdida de audición, acúfenos, degeneración macular del ojo, vómitos, edema cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudo y crónico, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno de déficit de atención/hiperactividad,

25 trastorno de déficit de atención y trastorno de la conducta. Por consiguiente, en

una realización, la invención proporciona un procedimiento para tratar una afección en un mamífero, tal como un ser humano, seleccionada de las afecciones anteriores, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al
5 mamífero. El mamífero es preferentemente un mamífero que necesite dicho tratamiento o prevención.

El término "tratar", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, significa revertir, aliviar, modular, inhibir el progreso de, o prevenir el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más
10 síntomas de dicho trastorno o afección. El término "tratamiento", como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, se refiere al acto de tratar, según se ha definido "tratar" inmediatamente antes.

Como ejemplo, la invención proporciona un procedimiento para tratar una afección seleccionada de migraña, trastornos de ansiedad, esquizofrenia y
15 epilepsia. Son trastornos de ansiedad ejemplares el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de angustia, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo. Como otro ejemplo, la invención proporciona un procedimiento para tratar la depresión seleccionado de depresión grave, depresión crónica (distimia), depresión estacional
20 (trastorno afectivo estacional), depresión psicótica y depresión postparto. Como otro ejemplo, la invención proporciona un procedimiento para tratar un trastorno del sueño seleccionado de insomnio y privación de sueño.

En otra realización, la invención comprende procedimientos de tratamiento de una afección en un mamífero, tal como un ser humano, por
25 administración de una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la afección se selecciona del grupo constituido por enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, enfermedades cerebrovasculares y arteriopatías periféricas, al mamífero. El mamífero es preferentemente un mamífero que necesite dicho tratamiento de
5 prevención. Otras afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen hipertensión y angiogénesis.

En otra realización, la presente invención proporciona procedimientos de tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción de glutamato, que comprenden administrar a un mamífero,
10 preferentemente un mamífero que lo necesite, una cantidad de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo eficaz en el tratamiento de dichos trastornos.

El compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa opcionalmente junto con otro agente activo. Dicho agente activo
15 puede ser, por ejemplo, un antipsicótico atípico o un potenciador de AMPA. Por consiguiente, otra realización de la invención proporciona procedimientos de tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con una disfunción de glutamato, que comprenden administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente
20 aceptable del mismo y que comprende además administrar otro agente activo.

Como se usa en el presente documento, el término "otro agente activo" se refiere a cualquier agente terapéutico, distinto del compuesto de Fórmula (I), o sal del mismo, que es útil para el tratamiento de un presente trastorno. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes antidepresivos,
25 antipsicóticos, analgésicos, anti-Alzheimer y ansiolíticos. Los ejemplos de

clases particulares de antidepresivos que pueden usarse junto con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), antagonistas de receptor de NK-1, inhibidores de la monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas de receptores α -adrenérgicos y antidepresivos atípicos. Los inhibidores de la recaptación de norepinefrina adecuados incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria. Los ejemplos de tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria adecuados incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotiepina, butriptilina, iprindol, lofepramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Los ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adecuados incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Los ejemplos de inhibidores de la monoamina oxidasa incluyen isocarboxazid, fenelzina y tranilciclopramina. Los ejemplos de inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa adecuados incluyen moclobemida. Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina adecuados de utilidad en la presente invención incluyen venlafaxina. Los ejemplos de antidepresivos atípicos adecuados incluyen bupropión, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina. Los ejemplos de agentes anti-Alzheimer incluyen Dimebon, antagonistas del receptor de NMDA tales como memantina; e inhibidores de la colinesterasa tales como donepezilo y galantamina.

Los ejemplos de clases adecuadas de agentes ansiolíticos que pueden

usarse junto con los compuestos de la invención incluyen agonistas o antagonistas de benzodiazepinas y serotonina 1A (5-HT_{1A}), especialmente agonistas parciales de 5-HT_{1A} y antagonistas del factor liberador de corticotropinas (CRF). Las benzodiazepinas adecuadas incluyen alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam. Los agonistas o antagonistas de receptor 5-HT_{1A} adecuados incluyen buspirona, flesinoxán, gepirona e ipsapirona. Los antipsicóticos atípicos adecuados incluyen paliperidona, bifeprunox, ziprasidona, risperidona, aripiprazol, olanzapina y quetiapina. Los agonistas de nicotina y acetilcolina adecuados incluyen isproniclina, vareniclina y MEM 3454. Los agentes analgésicos incluyen pregabalina, gabapentina, clonidina, neostigmina, baclofeno, midazolam, ketamina y ziconotida.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

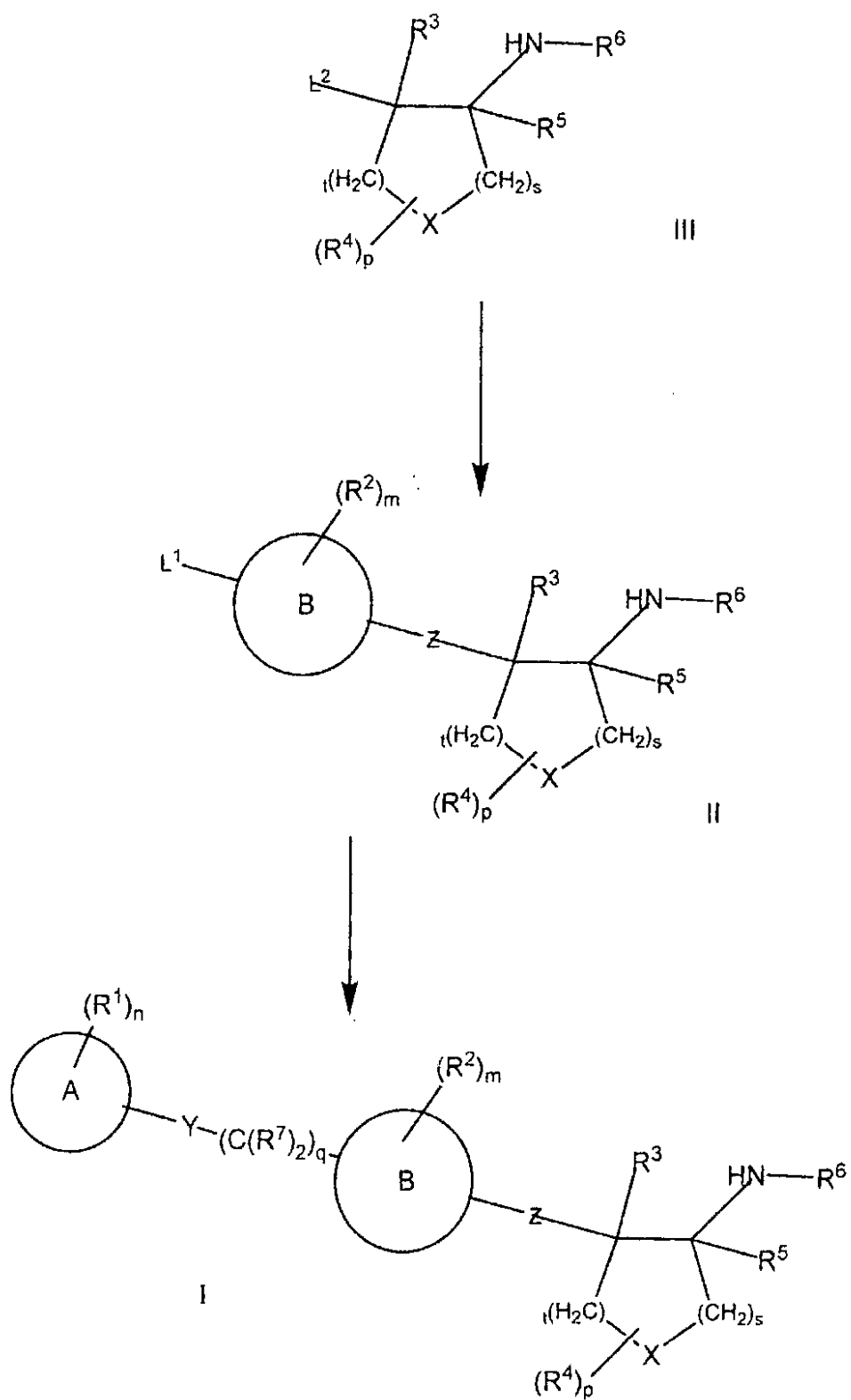
Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de la Fórmula I pueden prepararse por los procedimientos que se describen más adelante, junto con procedimientos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica, o modificaciones y derivaciones que son familiares para los expertos en la técnica.

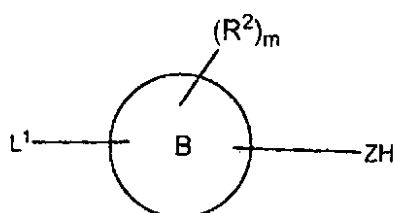
Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley y Sons, 1999, que se

incorpora en el presente documento por referencia.

Como se aprecia por el especialista, el uso de Fórmula I es una ventaja y se entiende que la invención incluye todas y cada una de las especies que están expuestas en ella como si se mostraran individualmente en el presente
5 documento. Por lo tanto, la invención incluye cada especie por separado y todas y cada una de las combinaciones de dichas especies. Más específicamente, en el esquema que se muestra a continuación, R^1 a R^{11} , m, n, p, c, s, t, w, A, B, X, Y, y Z son como se han definido anteriormente.

Esquema 1

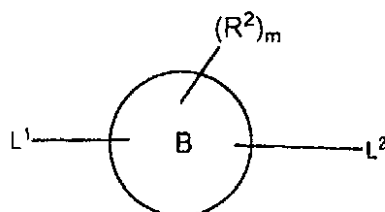
El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de la Fórmula I. Con respecto al Esquema 1, un haluro de arilo de Fórmula II, en la que L^1 es yodo, bromo o un triflato, puede acoplarse con un ácido arilborónico adecuadamente sustituido de estructura $(R^1)_n-ArB(OH)_2$, en la que Ar representa un grupo arilo o heteroarilo adecuadamente sustituido y B es boro, en condiciones de reacción de acoplamiento cruzado catalizado con paladio convencionales bien conocidas por un experto en la técnica para proporcionar el compuesto de Fórmula I. [Suzuki, A., Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147-169 (1999), Miyaura y Suzuki, Chemical Reviews, 95, 2457-2483 (1995)]. Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse a partir de los compuestos de Fórmula III por desplazamiento de L^2 , siendo L^2 halo, -OSO₂CH₃ (-OMs) o -OSO₂CF₃ (-OTf), con un reactivo



en el que Z es O o S. Las condiciones típicas implican reacción en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo en presencia de una base tal como carbonato de cesio a temperatura elevada tal como a 150°C. En el caso en el que Z es S, el producto II o I puede oxidarse adicionalmente para proporcionar >S=O o >SO₂ con un reactivo tal como un peróxido (tal como mCPBA) en un disolvente tal como cloruro de metileno a temperatura ambiente.

Como alternativa, el compuesto de Fórmula III puede convertirse en un compuesto de Fórmula II, en la que L^2 es ZH y Z es O o S, por sustitución nucleófila aromática (tal como reacción con un aril estaño, tal como SnAr)

reacción con un reactivo de arilo apropiadamente sustituido



en el que L^2 es halo o $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ($-\text{OTf}$) de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en Withbroe, G. J.; Singer, R. A.; Sieser, J. E.

- 5 "Streamlined Synthesis of the Bippyphos Family of Ligands and Cross-Coupling Applications" *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 480-489. Las condiciones típicas implican reacción en un disolvente orgánico tal como etanol en presencia de una base tal como hidróxido potásico, un catalizador, tal como un catalizador de paladio (tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) y un ligando, tal como 1-[2-[bis(terc-
- 10 butil)fosfino]fenil]-3,5-difenil-pirazol (bippyphos), a temperatura elevada tal como a 80°C .

Como alternativa, un compuesto de Fórmula I puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula II, en la que L^1 es un grupo sililo (tal como trimetilsililo) convirtiendo primero el grupo sililo en un haluro, tal como por

15 reacción con un reactivo de halogenación tal como bromuro potásico/*N*-clorosuccinimida (NCS) en presencia de un ácido (tal como ácido acético) seguido de arilación como se ha descrito anteriormente. Los disolventes adecuados para la halogenación incluyen alcoholes tales como metanol o etanol. La reacción puede realizarse a una temperatura de aproximadamente

20 10°C a aproximadamente 60°C durante aproximadamente 10 a aproximadamente 120 minutos.

Como alternativa, un compuesto de Fórmula I en la que q es cero e Y es

O o NR^7 puede prepararse por reacción de un compuesto de Fórmula II en la que L^1 es NH_2 u OH por reacción con un haluro de arilo en presencia de un catalizador.

Como alternativa, cuando q es dos o tres, un experto en la técnica
5 apreciará que numerosas reacciones de acoplamiento de dos grupos adecuadamente funcionalizados pueden proporcionar los compuestos de Fórmula I. Dichas reacciones están dentro del conocimiento de la técnica.

El compuesto de Fórmula II puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula III por acoplamiento con un Aril Grignard adecuadamente sustituido
10 en un disolvente etéreo tal como THF de aproximadamente -30°C a aproximadamente la temperatura ambiente. Un catalizador, tal como paladio o cobre, puede facilitar la reacción.

Los compuestos de Fórmula III están disponibles en el mercado o pueden prepararse por procedimientos bien conocidos por los expertos en la
15 técnica o pueden prepararse por procedimientos convencionales conocidos en la técnica (tal como los procedimientos desvelados en libros de referencia convencionales tales como el COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, Vol. I-VI (publicado por Wiley-Interscience)).

Los compuestos de Fórmula I pueden separarse en los isómeros
20 enantioméricamente puros de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica y descritos con detalle en la sección de Ejemplos del presente documento.

Los compuestos de esta invención pueden usarse en forma de sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de adición de
25 ácidos de los compuestos básicos de esta invención se preparan fácilmente por



tratamiento del compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido mineral u orgánico elegido en un medio disolvente acuoso o en un disolvente orgánico adecuado tal como metanol o etanol. Después de la evaporación cuidadosa del disolvente, se obtiene la sal sólida
5 deseada.

Pueden prepararse sales de bases por tratamiento de los compuestos ácidos correspondientes con una solución acuosa que contiene los cationes farmacéuticamente aceptables deseados y después evaporando la solución resultante a sequedad, preferentemente a presión reducida. Como alternativa,
10 también pueden prepararse mezclando soluciones alcohólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado y después evaporando la solución resultante a sequedad de la misma manera que antes. En cualquier caso, preferentemente se emplean cantidades estequiométricas de reactivos con el fin de garantizar que se completa la reacción y unos
15 rendimientos de producto máximos.

Cuando se desea administrar una sal a un paciente (en vez de, por ejemplo, usarse en un contexto *in vitro*), la sal es preferentemente farmacéuticamente aceptable. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal preparada combinando un compuesto de fórmula I con un
20 ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los procedimientos de la presente invención debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto al compuesto parental. Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta
25 invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas.

Típicamente, un compuesto de la invención se administra en una cantidad eficaz para tratar o prevenir una afección como se describe en el presente documento. Los compuestos de la invención se administran por cualquier vía adecuada en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento o prevención deseados. Las dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos necesarios para tratar o prevenir el progreso de la afección médica se determinan fácilmente por un experto en la materia usando enfoques preclínicos y clínicos familiares en la técnica médica.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar deglución, de modo que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, o puede emplearse la administración bucal o sublingual por la que el compuesto entra directamente en el torrente sanguíneo desde la boca.

15 En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de
20 aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía tópica en la piel o la mucosa, es decir, por vía dérmica o transdérmica. En otra realización, los compuestos de la invención pueden
25 administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra realización, los

41

compuestos de la invención pueden administrarse por vía rectal o vaginal. En otra realización, los compuestos de la invención pueden administrarse directamente en el ojo o en el oído.

El régimen de dosificación para los compuestos y/o composiciones que contienen los compuestos se basa en una diversidad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo y afección médica del paciente; la gravedad de la afección; la vía de administración; y la actividad del compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente. Niveles de dosificación del orden de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal al día son útiles en el tratamiento o la prevención de las afecciones indicadas anteriormente. En una realización, la dosis diaria total de un compuesto de la invención (administrada en dosis individuales o divididas) es típicamente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg. En otra realización, la dosis diaria total del compuesto de la invención es de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg y en otra realización, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 30 mg/kg (es decir, mg de compuesto de la invención por kg de peso corporal). En una realización, la dosificación es de 0,01 a 10 mg/kg/día. En otra realización, la dosificación es de 0,01 a 1,0 mg/kg/día. Las composiciones unitarias de dosificación pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para completar la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto se repetirá una pluralidad de veces en un día (típicamente no superior a 4 veces). Pueden usarse típicamente múltiples dosis al día para aumentar la dosis diaria total si se desea.

Para la administración oral, las composiciones pueden proporcionarse

en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 o 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a
5 aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, o en otra realización, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen
10 sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, caninos, felinos, bovinos, caprinos, equinos, ovinos, porcinos, roedores, lagomorfos, primates y similares, e incluyen mamíferos en el útero. En una realización, los seres humanos son sujetos adecuados. Los sujetos humanos pueden ser de cualquier género o en
15 cualquier fase de desarrollo.

En otra realización, la invención comprende el uso de uno o más compuestos de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de las afecciones enumeradas en el presente documento.

20 Para el tratamiento o la prevención de las afecciones a las que se ha hecho referencia anteriormente, un compuesto de la invención puede administrarse como el compuesto por sí mismo.

Como alternativa, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos son adecuadas para aplicaciones médicas debido a su mayor
25 solubilidad acuosa respecto a los compuestos precursores.

GU

En otra realización, la presente invención comprende composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presentado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo puede ser un sólido, un líquido o ambos, y puede formularse con el compuesto como una composición de dosis unitaria, por ejemplo, un comprimido, que puede contener del 0,05% al 95% en peso de los compuestos activos. Un compuesto de la invención puede acoplarse con polímeros adecuados tales como vehículos farmacéuticos direccionables. También pueden estar presentes otras sustancias farmacológicamente activas.

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía, y en una dosis eficaz para el tratamiento o la prevención deseados. Los compuestos activos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y composiciones, por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, rectal, parenteral o tópica.

La administración oral de una forma de dosis sólida puede presentarse, por ejemplo, en unidades separadas, tales como cápsulas duras o blandas, píldoras, obleas, grageas o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la administración oral puede ser en forma de polvo o gránulo. En otra realización, la forma de dosis oral es sublingual, tal como, por ejemplo, una gragea. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de fórmula I o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo se combinan comúnmente con uno o más adyuvantes. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada. En el caso de cápsulas, comprimidos y pildoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes
5 tamponantes o pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

En otra realización, la administración oral puede ser en una forma de dosis líquida. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables, que contienen diluyentes inertes usados
10 comúnmente en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saporíferos (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis parenteral. La "administración parenteral" incluye, por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, intraperitoneales, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando
15 agentes dispersantes, humectantes y/o agentes de suspensión adecuados.
20

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis tópica. La "administración tópica" incluye, por ejemplo, administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis, administración intraocular, o administración intranasal o por inhalación. Las
25 composiciones para administración tópica también incluyen, por ejemplo, geles



tópicos, pulverizaciones, pomadas y cremas. Una formulación tópica puede incluir un compuesto que potencie la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Cuando los compuestos de esta invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se efectuará usando un parche de tipo depósito y membrana porosa o de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de espolvoreo, vendajes, espumas, películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos típicos incluyen alcohol, agua, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, glicerina, polietilenglicol y propilenglicol. Pueden incorporarse potenciadores de la penetración —véase, por ejemplo, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, por Finnin y Morgan (Octubre de 1999).

Las formulaciones adecuadas para administración tópica en el ojo incluyen, por ejemplo, colirios en los que el compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado. Una formulación típica adecuada para administración ocular u ótica puede ser en forma de gotas de una suspensión o solución micronizada en solución salina isotónica; de pH ajustado. Otras formulaciones adecuadas para administración ocular u ótica incluyen pomadas, implantes biodegradables (por ejemplo, esponjas de gel absorbible, colágeno) y no biodegradables (por ejemplo, silicona), obleas, lentes y sistemas particulados o vesiculares, tales como niosomas o liposomas. Un polímero tal como ácido poliacrílico reticulado, alcohol polivinílico, ácido hialurónico, un polímero

celulósico, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, o metilcelulosa, o un polímero heteropolisacárido, por ejemplo, goma gelano, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

- 5 Para administración intranasal o administración por inhalación, los compuestos activos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran convenientemente en forma de una solución o suspensión a partir de un recipiente de pulverización de bomba que se aprieta o bombea por el paciente o como una presentación de pulverización en aerosol
- 10 a partir de un recipiente presurizado o nebulizador, con el uso de un propulsor adecuado. Las formulaciones adecuadas para administración intranasal se administran típicamente en forma de un polvo seco (en solitario, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tal como
- 15 fosfatidilcolina) a partir de un inhalador de polvo seco o como una pulverización en aerosol a partir de un recipiente presurizado, bomba, pulverizador, atomizador (preferentemente un atomizador que use la electrodinámica para producir una neblina fina), o nebulizador, con o sin el uso de un propulsor adecuado, tal como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano.
- 20 Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosana o ciclodextrina.

En otra realización, la presente invención comprende una forma de dosis rectal. Dicha forma de dosis rectal puede estar en forma de, por ejemplo, un supositorio. La manteca de cacao es una base de supositorio tradicional, pero

25 pueden usarse diversas alternativas según sea apropiado.

También pueden usarse otros materiales de vehículo y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por cualquiera de las técnicas de farmacia bien conocidas, tales como una formulación y procedimientos de 5 administración eficaces. Las consideraciones anteriores en relación con formulaciones y procedimientos de administración eficaces son bien conocidas en la técnica y se describen en libros de texto convencionales. La formulación de fármacos se analiza en, por ejemplo, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania, 1975; 10 Liberman, y col., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y Kibbe, y col., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3ª Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999,

Los compuestos de la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse en solitario o junto con otros agentes 15 terapéuticos, en el tratamiento o la prevención de diversas afecciones o patologías. El compuesto o compuestos de la presente invención, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y otro agente o agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente (en la misma forma farmacéutica o en formas farmacéuticas separadas) o secuencialmente en 20 cualquier orden. Un agente terapéutico ejemplar puede ser, por ejemplo, un agonista de receptor de glutamato metabotrópico.

La administración de dos o más compuestos "en combinación" significa que los dos compuestos se administran lo bastante próximos en el tiempo para que la presencia de uno altere los efectos biológicos del otro. Los dos o más 25 compuestos pueden administrarse simultáneamente, al mismo tiempo o

secuencialmente en cualquier orden. Además, la administración simultánea puede realizarse por mezcla de los compuestos antes de la administración o por administración de los compuestos en el mismo punto temporal pero en sitios anatómicos diferentes o usando diferentes vías de administración.

- 5 Las expresiones "administración concurrente", "coadministración", "administración simultánea" y "administrados simultáneamente" significan que los compuestos se administran en combinación.

La presente invención comprende además kits que son adecuados para su uso en la realización de los procedimientos de tratamiento o prevención
10 descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera forma farmacéutica que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un recipiente para la forma farmacéutica, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

- 15 En otra realización, el kit de la presente invención comprende uno o más compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Tres compuestos de la invención se sometieron a determinación de la estructura de rayos X de cristal único para elucidar su estereoquímica absoluta.
20 Los datos cristalográficos se proporcionan a continuación.

Se estudiaron cristales representativos (véanse los compuestos individuales para la cristalización de conjuntos de datos y difractómetros usados). Se recogieron los pares de Friedel para facilitar la determinación de la configuración absoluta. Los factores de dispersión atómica se tomaron de las
25 International Tables for Crystallography, Vol. C, págs. 219, 500, Kluwer

Academic Publishers, 1992. Todos los cálculos cristalográficos se facilitaron mediante el sistema SHELXTL, Versión 5.1, Bruker AXS, 1997. Todos los datos de difracción se recogieron a temperatura ambiente. El cristal pertinente, la recogida de datos y el refinamiento se resumen en la Tabla I para cada
5 compuesto.

Se obtuvo una estructura de ensayo por procedimientos directos para cada compuesto. Estas estructuras de ensayo se refinaron de forma rutinaria. Se calcularon las posiciones de hidrógeno siempre que fue posible. Los hidrógenos de metilo se localizaron por técnicas de diferencia de Fourier y
10 después se idealizaron. Cualquier hidrógeno en nitrógeno se localizó por técnicas de diferencia de Fourier y se permitió su refinamiento. Los parámetros de hidrógeno se añadieron a los cálculos de factores de estructura pero no se refinaron. Los desplazamientos calculados en los ciclos finales del refinamiento por mínimos cuadrados eran todos inferiores a 0,1 de las desviaciones típicas
15 correspondientes. Se proporcionan los índices R finales para cada estructura. Una diferencia de Fourier final no puso de manifiesto una densidad de electrones ausente o situada erróneamente para ninguna de estas estructuras.

Las configuraciones absolutas se determinaron por el procedimiento de Flack, *Acta Crystallogr.*, 1983 A39, 876. Las coordenadas, factores de
20 temperatura anisotrópicos, distancias y ángulos se muestran a continuación (Tablas 1-5) para cada estructura.

Procedimientos Experimentales

Los experimentos se realizaron generalmente en una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en los casos en los que se emplearon
25 reactivos o intermedios sensibles a oxígeno o a la humedad. Los disolventes y

reactivos disponibles en el mercado se usaron generalmente sin purificación adicional, incluyendo disolventes anhidros cuando era apropiado (generalmente productos Sure-Seal™ de la Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Los datos de espectrometría de masas se indican por
5 instrumentación de cromatografía líquida-espectrometría de masas (CLEM), ionización química a presión atmosférica (IQPA) o cromatografía de gases-espectrometría de masas (CGEM). Los desplazamientos químicos para los datos de resonancia magnética nuclear (RMN) se expresan en partes por millón (ppm, δ) referenciado a picos residuales de los disolventes deuterados
10 empleados.

Para la síntesis referente a procedimientos de otros Ejemplos, Preparaciones o Procedimientos, las condiciones de reacción (duración de la reacción y temperatura) pueden variar. En general, las reacciones se siguieron de cromatografía de capa fina o espectrometría de masas, y se sometieron a
15 tratamiento cuando fue apropiado. Si estaban presentes sólidos que no correspondían al producto en la mezcla de reacción en bruto, podía emplearse filtración a través de Celite®. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: en general, los disolventes y las proporciones de disolventes usadas para los eluyentes/gradientes se eligieron para proporcionar F_r o
20 tiempos de retención apropiados.

Preparación 1

Síntesis de *cis*-N-(4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]tetrahydrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida

Etapas 1. Síntesis de *trans*-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]tetrahydrofuran-3-ol.

25 El compuesto del título de la Etapa 1 se preparó de acuerdo con el

procedimiento general para la síntesis de *trans*-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-ol en el Ejemplo 2, con la excepción de que se usó 6-bromopiridin-3-ol en lugar de 4-bromofenol, y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 20% al 70% en heptano). Rendimiento: 5,24 g, 20,2 mmol, 61%. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,79 (dd, J = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 10,4, 1,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 9,9, 4,3 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,4, 4,7 Hz, 1H), 4,38 (m a, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,68 (d a, J = 4,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 8,01 (d a, J = 3,1 Hz, 1H).

10 Etapas 2. Síntesis de metanosulfonato de *trans*-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]tetrahydrofuran-3-ilo.

El compuesto del título de la Etapa 2 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de metanosulfonato de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentilo en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó *trans*-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]tetrahydrofuran-3-ol en lugar de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanol. El producto se obtuvo en forma de un sólido. Rendimiento: 5,95 g, 17,6 mmol, 87%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (s, 3H), 3,94 (dd a, J = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,11 (dd, J = 11,1, 4,1 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,6, 4,5 Hz, 1H), 4,97 (d a, J = 4,4 Hz, 1H), 5,13 (d a, J = 3,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,7, 0,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 3,2, 0,5 Hz, 1H).

Etapas 3. Síntesis de *cis*-N-{4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]tetrahydrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida.

Se combinaron metanosulfonato de *trans*-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]tetrahydrofuran-3-ilo (591,7 mg, 1,75 mmol), propan-2-sulfonamida (647

mg, 5,25 mmol) y carbonato de cesio (855 mg, 2,62 mmol) en acetonitrilo (8 ml) y se sometieron a irradiación con microondas durante 55 minutos a 150°C. La mezcla de reacción en bruto se combinó con varias reacciones similares realizadas en las mismas condiciones (material de partida total usado: 1,527 g, 5 4,515 mmol) y se agitó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 5% al 40% en heptano), proporcionando 10 el compuesto del título. Rendimiento: 382 mg, 1,046 mmol, 23%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,17 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 9, 9 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 10,9, 1,5 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 5,66 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 3,2 Hz, 1H), 7,40 15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 3,2 Hz, 1H).

Preparación 2

Síntesis de 3-cian-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo

Etapas 1. Síntesis de 3-cian-4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi-benzoato de metilo.

20 Una solución de 3-cian-4-hidroxibenzoato de metilo [véase P. Madsen *et al*, *J. Medicinal Chemistry* 2002, 45, 5755-5775] (4,18 g, 23,6 mmol) en diclorometano (81 ml) se trató con 4-(dimetilamino)piridina (432 mg, 3,54 mmol) y se enfrió a 0°C. Después de la adición de trietilamina (4,93 ml, 35,4 mmol), la solución se trató gota a gota con trifluorometanosulfónico anhídrido (5,96 ml, 25 35,4 mmol) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la

reacción se concentró al vacío y se trató repetidamente con diclorometano y se concentró hasta alcanzar 17 gramos de material restante. Éste se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 10% en heptano), proporcionando el producto en forma de un aceite incoloro.

- 5 Rendimiento: 6,50 g, 21,0 mmol, 89%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 4,00 (s, 3H), 7,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,39 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H).

Etapas 2. Síntesis del compuesto 3-cian-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo.

- 10 Se combinaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano(bis(pinacolato)diboro, 5,81 g, 22,9 mmol), 3-cian-4-[[[(trifluorometil)sulfonyl]oxy]benzoato de metilo (5,90 g, 19,1 mmol), acetato potásico (99%, 9,46 g, 95,4 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (1,40 g, 1,91 mmol) en dioxano
- 15 desgasificado (83 ml) en un matraz de reacción con las paredes gruesas. La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante 18 horas, después se trató con diclorometano (100 ml), se agitó bien y se filtró a través de Celite®. La torta de filtro se aclaró con diclorometano (2 x 100 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío y se sometieron a cromatografía
- 20 sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 30% en heptano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron y se sometieron a recristalización en 2-propanol, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 3,395 g, 11,82 mmol, 62%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,41 (s, 12H), 3,97 (s, 3H), 7,98 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 8,20
- 25 (dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz, 1H), 8,35 (d a, $J = 1,6$ Hz, 1H).

Preparación 3

Síntesis de *N*-(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida

Etapas 1. Síntesis de *trans*-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentanol.

5 Se combinaron 4-bromo-3-fluorofenol (8,00 g, 41,9 mmol) y 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (8,25 ml, 95,2 mmol) en butironitrilo (5,0 ml) y se trataron con carbonato sódico (4,04 g, 38,1 mmol). La reacción se sometió a irradiación con microondas durante 2 horas a 175°C y después se filtró a través de Celite®. La torta de filtro se lavó con acetato de etilo y después con
10 diclorometano y los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, proporcionando el producto en forma de un aceite de color pardo oscuro. Este material se usó sin purificación adicional. Rendimiento: 11,59 g, >41,9 mmol, asumiéndose cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,61-1,89 (m, 5H), 2,02-2,24 (m, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 6,63 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,1 Hz,
15 1H), 6,73 (dd, J = 10,5, 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9, 8,0 Hz, 1H).

Etapas 2. Síntesis de acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentilo.

El compuesto del título de la Etapa 2 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexilo en el Ejemplo 7, con la excepción de que se usó *trans*-
20 2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentanol en lugar de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol. El material menos polar de la purificación cromatográfica sobre gel de sílice proporcionó acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentilo en forma de un aceite. Rendimiento: 6,42 g, 20,2
25 mmol, 48% en 2 etapas. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,67-1,75 (m, 1H), 1,79-

88

1,92 (m, 3H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 4,60 (m, 1H), 5,14 (m, 1H), 6,66 (ddd, $J = 8,9, 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 10,5, 2,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,8, 8,1$ Hz, 1H).

Etapa 3. Síntesis de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-ciclopentanol.

5 El compuesto del título de la Etapa 3 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol en el Ejemplo 7, con la excepción de que se usó acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentilo en lugar de acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexilo. El producto se obtuvo en forma de un
10 aceite de color amarillo. Rendimiento: 5,29 g, 19,2 mmol, 95%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,62-1,68 (m, 2H), 1,71-1,90 (m, 3H), 2,04-2,11 (m, 1H), 2,15-2,22 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,47 (m, 1H), 6,63 (ddd, $J = 8,9, 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 10,5, 2,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 8,9, 8,1$ Hz, 1H).

Etapa 4. Síntesis de metanosulfonato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-
15 fluorofenoxi)ciclopentilo.

El compuesto del título de la Etapa 4 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de metanosulfonato de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentilo en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentanol en lugar de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanol. El producto se obtuvo en forma de un aceite, que se
20 llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM (CGEM) m/z 352, 354 ($M+1$). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,81-2,00 (m, 4H), 2,16-2,26 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 4,77 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,65 (ddd, $J = 8,9, 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 10,2, 2,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,9, 8,0$ Hz, 1H).

25 Etapa 5. Síntesis de (1*R*,2*S*)-2-azidociclopentil 4-bromo-3-fluorofenil

éter.

El compuesto del título de la Etapa 5 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de *cis*-2-azidociclopentil 4-bromofenil éter en el Ejemplo 5, con la excepción de que se empleó metanosulfonato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentilo en lugar de metanosulfonato de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentilo. El producto se aisló en forma de un aceite de color pardo, que se usó sin purificación en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,66-1,75 (m, 1H), 1,88-2,08 (m, 5H), 3,74 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,66 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 10,4, 2,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,8, 8,0 Hz, 1H).

Etapa 6: Síntesis de (1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentanamina.

El compuesto del título de la Etapa 6 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de *cis*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanamina en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó (1*R*,2*S*)-2-azidociclopentil 4-bromo-3-fluorofenil éter en lugar de *cis*-2-azidociclopentil 4-bromofenil éter y la *cis*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanamina se llevó a la siguiente etapa sin purificación. CLEM *m/z* 276,2 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,5 (s muy a, 2H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H), 3,36 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 6,63 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 10,5, 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,8, 8,0 Hz, 1H).

Etapa 7: Síntesis de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)-ciclopentil]propan-2-sulfonamida.

El compuesto del título de la Etapa 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de *cis-N*-[2-(4-

84

bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó (1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentanamina en lugar de *cis*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanamina, y la purificación cromatográfica se realizó con un gradiente de metanol del 0% al 10% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 4,15 g, 10,9 mmol, 54% de acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentilo (5 etapas). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,62-1,69 (m, 1H), 1,77-1,90 (m, 3H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H), 3,14 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,56-4,60 (m, 2H), 6,61 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,1 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 10,3, 2,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,8, 8,1 Hz, 1H). La configuración absoluta de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida se asignó de forma análoga a la estereoquímica de los compuestos del Ejemplo 7 y la Preparación 6.

15

Preparación 4

Síntesis de ácido (2-cian-4-fluorofenil)borónico

Se disolvieron 2-bromo-5-fluorobenzonitrilo (6,00 g, 30,0 mmol) y borato de triisopropilo (8,28 ml, 36,0 mmol) en una mezcla de tolueno (48 ml) y tetrahidrofurano (12 ml), y la solución se enfrió en un baño de hielo seco/acetona. Se añadió gota a gota una solución de *n*-butil litio en hexanos (2,5 M, 14,4 ml, 36,0 mmol) durante 1 hora y después la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente con agitación durante 18 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se trató con una solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico hasta que el pH alcanzó 1 y después se dejó calentar a temperatura ambiente, momento en el que las fases se separaron y la fase acuosa se

20

25

extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se recrystalizó en acetato de etilo-
 5 heptano, proporcionando ácido (2-cian-4-fluorofenil)borónico en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento: 2,20 g, 13,3 mmol, 44%.

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (ddd, $J = 8,6, 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8,8, 2,5$ Hz, 1H), 7,69 (s a, 1H).

Preparación 5

10 Síntesis de *N*-(2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil)metanosulfonamida

Etapas 1. Síntesis de (metilsulfonil){2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo.

Se añadió lentamente 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,29 ml, 29,6 mmol) a una mezcla de [2-(4-yodofenil)etil](metilsulfonil)carbamato de *terc*-butilo (véase J.P. Gardner y W.D. Miller, *Publ. de Sol. de Pat. PCT WO 2001090055*, 2001) (8,39 g, 19,7 mmol), trietilamina (9,64 ml, 69,1 mmol) y 1,1'-[bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (217 mg, 0,296 mmol) en acetonitrilo (50 ml), y la mezcla de reacción se calentó a 75°C durante 4 horas.
 15 Después de la retirada del disolvente, el residuo se mezcló con agua (240 ml) y se extrajo con metil *terc*-butil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y con agua, después se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la síntesis de (metilsulfonil){2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}carbamato de *terc*-butilo, que se usó sin purificación
 25

90

adicional. Rendimiento: se asumió que sea cuantitativo. CLEM m/z 326,1 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 12H), 2,84 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,42 (dt, $J = 6,6, 6,6$ Hz, 2H), 4,18 (t a, $J = 6$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

5 Etapa 2. Síntesis de *N*-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}metanosulfonamida.

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución a 0°C de (metilsulfonyl){2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]etil}carbamato de *tert*-butilo (de la etapa anterior, asumiéndose 19,7 mmol) en diclorometano
 10 (100 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Después, se dejó enfriar a 0°C y se llevó a pH 10,5 con una solución acuosa 4 N de hidróxido sódico. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por
 15 cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0% al 5% en diclorometano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento: 2,5 g, 7,7 mmol, 39% en dos etapas. CLEM m/z 326,1 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 12H), 2,84 (s, 3H), 2,90 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,42 (dt, $J = 6,6, 6,6$ Hz, 2H), 4,18 (t a, $J = 6$ Hz, 1H), 7,23
 20 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H).

Preparación 6

Síntesis de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento
 25 general para la síntesis de *cis-N*-[2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-

sulfonamida en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó (1*S*,2*R*)-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclohexanamina en lugar de *cis*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanamina, y la purificación cromatográfica empleaba metanol del 0% al 1% en diclorometano como gradiente. Se sintetizó (1*S*,2*R*)-
 5 2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclohexanamina de acuerdo con los procedimientos generales descritos para la síntesis de (1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanamina en el Ejemplo 7, excepto por el uso de 4-bromo-3-fluorofenol en lugar de 4-bromofenol. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33-1,53 (m,
 10 4H), 1,35-1,38 (m, 6H), 1,78-1,89 (m, 3H), 2,04-2,10 (m, 1H), 3,12 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 4,44 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,55 (m, 1H), 6,67 (dd a, J = 8,9, 2,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 10,2, 2,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H). La configuración absoluta del compuesto del título se estableció por cristalografía de rayos X.

15

Preparación 7

Síntesis de *N*-(1*S*,2*R*)-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexil)propan-2-sulfonamida

Etapas 1. Síntesis de *trans*-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexanol.

El compuesto del título de la Etapa 1 se preparó de acuerdo con el
 20 procedimiento general para la síntesis de *trans*-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentanol en la Preparación 3, con la excepción de que se usó 6-bromopiridin-3-ol en lugar de 4-bromo-3-fluorofenol y 7-oxabicyclo[4.1.0]heptano en lugar de 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano. El producto en bruto (preparación realizada en cuatro lotes) se recrystalizó en heptano,
 25 proporcionando *trans*-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexanol en forma de un

sólido de color blanquecino. Rendimiento: 11,09 g, 40,75 mmol, 46%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,27-1,46 (m, 4H), 1,76-1,80 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 2,41 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 3,74 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H).

5 Etapa 2. Síntesis de *cis*-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexanamina.

Se disolvió *cis*-5-[(2-azidociclohexil)oxi]-2-bromopiridina, preparada a partir de *trans*-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexanol por los procedimientos generales descritos en el Ejemplo 5 para la conversión de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanol a *cis*-2-azidociclopentil 4-bromofenil éter) (13,5 g, 45,4 mmol) en tetrahidrofurano (292 ml) y agua (23 ml) y la solución se trató con trifenilfosfina (23,8 g, 90,7 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (200 ml). Después, la fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico acuoso 1 N (4 x 150 ml) y las fases acuosas combinadas se lavaron con acetato de etilo (150 ml). Después, la fase acuosa se enfrió en un baño de hielo y se trató lentamente con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico, hasta que la mezcla se volvió de color blanco turbio; después, se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico acuoso (150 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo *cis*-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexanamina en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 8,00 g, 29,5 mmol, 65%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,35-1,52 (m, 4H), 1,79-1,85

(m, 3H), 2,02 (m, 1H), 3,11 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,68 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H).

Etapas 3. Síntesis de *cis-N*-{2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexil}-propan-2-sulfonamida.

El compuesto del título de la Etapa 3 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de *cis-N*-[2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó *cis*-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexanamina en lugar de *cis*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanamina y se omitió la 4-(dimetilamino)piridina. La cromatografía sobre gel de sílice en este caso se realizó con un eluyente de metanol al 2% en diclorometano, proporcionando *cis-N*-{2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexil}propan-2-sulfonamida en forma de una espuma de color beige. Rendimiento: 7,96 g, 21,1 mmol, 72%. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,35-1,52 (m, 4H), 1,79-1,85 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 3,11 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,59 (s a, 1H), 4,68 (m, 1H), 7,19 (dd, $J = 8,7, 3,1$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H).

Etapas 4. Aislamiento de *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexil}propan-2-sulfonamida.

La separación de los enantiómeros que comprenden *cis-N*-{2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexil}propan-2-sulfonamida (7,96 g, 21,1 mmol) se realizó por cromatografía quiral. Columna: Chiralpak® AD-H, 2,1 x 25 cm, 5 μm ; Fase móvil: 70:30 de dióxido de carbono:metanol; Caudal: 65 g/min. El primer compuesto en eluir fue el enantiómero [*N*-{(1*R*,2*S*)-2-[(6-bromopiridin-3-

il)oxi]ciclohexil]propan-2-sulfonamida] y el segundo pico en eluir proporcionó el producto deseado *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]ciclohexil}propan-2-sulfonamida después de la retirada del disolvente al vacío. Rendimiento: 3,13 g, 8,30 mmol, 39%. La estereoquímica absoluta de estos enantiómeros se asignó de forma análoga al Ejemplo 5.

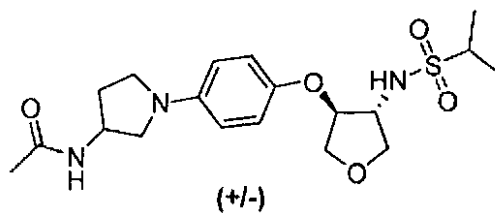
Preparación 8

Síntesis de *cis-N*-[4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de *cis-N*-[4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida en la Preparación 1, con la excepción de que se usó metanosulfonato de *trans*-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-ilo en lugar de metanosulfonato de *trans*-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]tetrahidrofuran-3-ilo y la purificación cromatográfica se realizó con un gradiente de acetona del 15% al 35% en heptano. Rendimiento: 238 mg, 0,65 mmol, 31%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,33 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,11 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,66 (dd, J = 9,1, 8,4 Hz, 1H), 3,89 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,07-4,13 (m, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,71 (m, 1H), 5,12 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Ejemplo 1

Síntesis de *N*-{1-[4-*trans*-{(4-[(isopropilsulfonil)amino]tetrahidrofuran-3-il)oxi}fenil]pirrolidin-3-il}acetamida



Etapas 1. Síntesis de *trans-N*-(4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida.

Se suspendieron 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano (1,90 g, 22,1 mmol), propan-2-sulfonamida (preparada de acuerdo con el procedimiento de D.C. Johnson, II y T.S. Widlanski, *Tetrahedron Letters* **2004**, 45, 8483-8487) (3,13 g, 25,4 mmol), carbonato potásico (584 mg, 4,23 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (963 mg, 4,23 mmol) en dioxano (10 ml) y se calentaron a reflujo durante 120 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 40% al 80% en heptano), proporcionando *trans-N*-(4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida en forma de un sólido. Rendimiento: 3,76 g, 18,0 mmol, 81%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H) 2,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 3,22 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,82 (m, 1H), 4,08-4,12 <m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 16,44, 16,69, 54,18, 62,06, 71,47, 73,50, 77,64.

Etapas 2. Síntesis de metanosulfonato de *trans-4*-[(isopropilsulfonil)amino]tetrahydrofuran-3-ilo.

Se añadió trietilamina (1,99 ml, 14,3 mmol) a una solución enfriada (0°C) de *trans-N*-(4-hidroxitetrahydrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida (1,99 g, 9,52 mmol) en diclorometano (20 ml). Después, se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,885 ml, 11,4 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 50 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al

93

vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10% al 50% en heptano), proporcionando metanosulfonato de *trans*-4-[(isopropilsulfonil)amino]tetrahydrofuran-3-ilo. Rendimiento: 2,27 g, 7,90 mmol, 83%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,41 (d, $J =$
5 6,8 Hz, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,25 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 9,5$,
2,4 Hz, 1H), 3,96 (dd, $J = 11,3$, 2,2 Hz, 1H), 4,08-4,16 (m, 2H), 4,21 (dd, $J =$
11,3, 5,1 Hz, 1H), 4,77 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,15 (m, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 16,48, 16,54, 38,28, 54,28, 59,49, 71,83, 71,87, 83,97.

Etapas 3. Síntesis de *trans*-*N*-[4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-
10 il]propan-2-sulfonamida.

En un vial para microondas, se combinó una solución de metanosulfonato de *trans*-4-[(isopropilsulfonil)amino]tetrahydrofuran-3-ilo (546 mg, 1,90 mmol) en acetonitrilo (8 ml) con 4-bromofenol (97%, 407 mg, 2,28 mmol) y carbonato de cesio (929 mg, 2,85 mmol). La reacción se irradió en un
15 reactor de microondas a 160°C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de
20 sílice (Gradiente: acetato de etilo del 20% al 50% en heptano), proporcionando *trans*-*N*-[4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida.

Rendimiento: 626 mg, 1,72 mmol, 91%. CLEM m/z 361,9 (M-1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 3,19 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,82 (d a, $J = 8,0$, 1H), 3,91 (dd, $J = 10,6$, 1,7 Hz,
25 1H), 4,02-4,08 (m, 2H), 4,24 (dd, $J = 10,5$, 4,7 Hz, 1H), 4,85 (d a, $J = 4,7$ Hz,

1H), 4,95 (d a, J = 8,3 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 16,45, 16,71, 54,14, 58,70, 71,45, 71,81, 82,07, 113,97, 117,20, 132,52, 155,75.

Etapas 4. Síntesis de *N*-{1-[4-*trans*-{4-[(isopropilsulfonil)amino]-tetrahydrofuran-3-il}oxi)fenil]pirrolidin-3-il}acetamida.

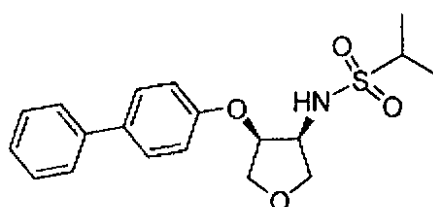
A 2-metilbutan-2-ol (2,0 ml) se le añadieron 2'-(dodiclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (3,2 mg, 0,008 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (2,7 mg, 0,003 mmol). Después, la mezcla de reacción de color púrpura se desgasificó durante 20 minutos y se añadieron *trans*-*N*-[4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida (95 mg, 0,26 mmol) y *N*-pirrolidin-3-ilacetamida (67 mg, 0,52 mmol). Después, se añadió hidróxido potásico (32 mg, 0,57 mmol) y la reacción se desgasificó durante 20 minutos más. La mezcla de reacción de color pardo se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno y se volvió de color amarillo. La reacción se controló por GC-EM y cuando la reacción se completó, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 50% al 70% en heptano), proporcionando la mezcla diastereomérica de *N*-{1-[4-*trans*-{4-[(isopropilsulfonil)amino]tetrahydrofuran-3-il}oxi)fenil]pirrolidin-3-il}acetamida en forma de una goma. Rendimiento: 97,5 mg, 0,236 mmol, 91%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 3,07-3,13 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,74 (dd, J = 9,0, 1,8 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 10,3, 1,7 Hz, 1H), 4,00-4,13 (m,

3H), 4,53 (m, 1H), 4,69 (s a, 1H), 5,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,46 (1H, patrón oscurecido por señal aromática), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 16,37, 16,46, 22,98, 31,44, 46,32, 49,31, 53,61, 53,88, 58,67, 71,45, 71,87, 82,80, 112,72, 117,00, 143,13, 147,98, 170,23.

5

Ejemplo 2

N-[(3S,4S)-4-(bifenil-4-iloxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida



Etapas 1. Síntesis de *trans*-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-ol.

Se suspendieron 3,6-dioxabicyclo[3.1.0]hexano (100 g, 1,16 mol), 4-bromofenol (241,1 g, 1,39 mol), carbonato de cesio (492 g, 1,51 mol) y cloruro de benciltriethylamonio (52,9 g, 0,23 mol) en dioxano (1 l) y se calentaron a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y después se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en bruto, que solidificó después de un periodo de reposo. Éste se usó sin purificación en la siguiente etapa. Rendimiento: 354 g, >100%, asumiéndose cuantitativo. El material de un experimento a menor escala realizado de una manera similar se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para cristalización (Gradiente: acetato de etilo del 10% al 35% en heptano), proporcionando *trans*-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-ol en forma de un sólido.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,09 (d a, $J = 4,5$ Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,91 (dd, $J = 10,3, 2,1$ Hz, 1H), 4,05 (dd, $J = 10,1, 4,0$ Hz, 1H), 4,26 (dd, $J = 10,4, 4,9$ Hz, 1H), 4,41 (s a, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H).

5 Etapla 2. Síntesis de metanosulfonato de *trans*-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-ilo.

Se añadió trietilamina (181,9 ml, 1,31 mol) a una solución de *trans*-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-ol de la etapa anterior (354 g, asumiendo 300,6 g, 1,16 mol) en cloruro de metileno (2 l) y la reacción se enfrió a 0°C en un
10 baño de hielo. Después, se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (101,3 ml, 1,31 mol), mientras se mantenía la temperatura de reacción por debajo de 5°C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (1,5 l) y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico, se
15 filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 399,6 g, 1,18 mol, cuantitativo. El material de un experimento a menor escala realizado de una manera similar se trituró con etanol para la cristalización. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,10 (s, 3H), 4,00 (dd a, $J = 10,4, 1,9$ Hz, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,16 (dd, $J = 11,1, 3,9$ Hz, 1H), 4,23
20 (dd, $J = 10,5, 4,6$ Hz, 1H), 4,98 (d a, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

Etapla 3. Síntesis de *cis*-3-azido-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofurano.

A una solución de metanosulfonato de *trans*-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-ilo (133,2 g, 0,395 mol) en dimetilformamida (3 l)
25 se le añadió azida sódica (192,6 g, 2,96 mol) y la reacción se calentó a 110°C

durante 66 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (12 l). Esta reacción se realizó un total de tres veces a la misma escala y los lotes combinados se extrajeron con *tert*-butil metil éter. Después, las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, proporcionando el producto en forma de un aceite de color rojo-pardo, contaminado con dimetilformamida al 18%. Rendimiento corregido: 286,7 g, 1,01 mol, 85%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 3,93-3,97 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 4,09 (dd, $J = 8,7, 5,8$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 10,0, 5,6$ Hz, 1H), 4,90 (ddd, $J = 5,4, 5,4, 4,4$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

10 Etapas 4. Síntesis de *cis*-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina.

Una solución de *cis*-3-azido-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofurano (286,7 g, 1,01 mol) en tetrahydrofurano (1,25 l) se enfrió a 0°C y se trató con trifenilfosfina (278 g, 1,06 mol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió agua (53 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 66 horas. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se mezcló con éter dietílico. El sobrenadante se decantó y se concentró al vacío, proporcionando un residuo, que se filtró a través de un lecho corto de gel de sílice (Gradiente: metanol del 0% al 5% en cloruro de metileno), proporcionando *cis*-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina (155 g) y 366 gramos de producto impuro. Se realizó una extracción de ácido/base sobre el material impuro, proporcionando más cantidad de producto (48,5 g). Rendimiento total: 203,5 g, 0,788 mol, 68% en cuatro etapas. RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 3,6 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 3,9 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 4,1 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 6,8 (m, 2H), 7,3 (m, 2H).

25 Etapas 5. Síntesis de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3- amina.

Una mezcla de *cis*-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina (191 g, 0,74 mol) y ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfónico (154,2 g, 0,66 mol) se disolvió en 2-propanol (2,4 l) y agua (100 ml) a la temperatura de reflujo. La solución transparente se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 18 horas y los

5 cristales resultantes se aislaron, se lavaron y se secaron, proporcionando la sal del ácido (+)-canforsulfónico de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina (139,2 g, 0,284 mol) con un e.e. (exceso enantiomérico) del 85%. La recristalización en 2-propanol (1,2 l) y agua (70 ml) proporcionó la sal del ácido (+)-canforsulfónico de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina, con

10 un e.e. del 99%. Rendimiento: 113,2 g, 0,23 mol, 31%. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0,74 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,23 (d, mitad de cuadruplete AB J = 10 Hz, 1H), 1,29 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 10 Hz, 1H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, estimado 2H), 2,35 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 2,66-2,73 (m, estimado 1H), 2,85 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,96-4,10 (m, 3H), 5,04 (m,

15 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 8,23 (s a, 3H). Se añadió más cantidad de sal del ácido (+)-canforsulfónico de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina (13,6 g, 27,7 mmol) de otro experimento y el lote combinado (126,8 g, 0,258 mol) se lavó con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con cloruro de metileno. Las fases

20 orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina en forma de un sólido de color blanco con un e.e. del 99%. Rendimiento: 65,6 g, 0,254 mmol, 98% para la neutralización.

Las aguas madre combinadas de antes, enriquecidas en (3*R*,4*R*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina, se lavaron con hidróxido sódico 2 N y se

25

extrajeron con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío, dando un residuo (156,3 g, 0,606 mol de producto y su enantiómero). Este material se combinó con ácido (1*R*)-(-)-10-canforsulfónico (126,2 g, 0,54 mol) y se disolvió en 2-propanol (1,65 l) y agua (100 ml) a la temperatura de reflujo. La solución transparente se dejó enfriar a temperatura ambiente durante 18 horas y los cristales resultantes se aislaron, se lavaron y se secaron. Esto proporcionó la sal del ácido (-)-canforsulfónico de (3*R*,4*R*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina (152,6 g, 0,311 mol), con un e.e. del 90%. La recristalización como antes proporcionó la sal del ácido (-)-canforsulfónico de (3*R*,4*R*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina en forma de un sólido de color blanco, con un e.e. del 99%. Rendimiento: 132,0 g, 0,27 mol, 36%.

Las aguas madre se concentraron al vacío, se lavaron con hidróxido sódico 2 N y se extrajeron con cloruro de metileno. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida, obteniendo una mezcla de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina y su enantiómero (67,7 g, 0,26 mol). Junto con ácido (1*S*)-(+)-10-canforsulfónico (54,6 g, 0,24 mol), este material se disolvió en 2-propanol (425 ml) y agua (17,5 ml) a la temperatura de reflujo. Se dejó que la solución transparente alcanzara la temperatura ambiente durante 18 horas y los cristales resultantes se aislaron, se lavaron y se secaron. Esto proporcionó más cantidad de sal del ácido (+)-canforsulfónico de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina (48,0 g, 97,9 mmol), con un e.e. del 89-93%. La recristalización proporcionó sal del ácido (+)-canforsulfónico de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahydrofuran-3-amina (40,0 g, 81,6 mmol, 11%

adicional) con un e.e. de +99%.

Etapla 6. Síntesis de *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida.

A una solución de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-amina
5 (65,6 g, 0,254 mol) en cloruro de metileno (500 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 53 ml, 0,35 mol). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota cloruro de propan-2-sulfonilo (31,2 ml, 0,28 mol). Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se controló por RMN de protones: se añadió más cantidad
10 de cloruro de propan-2-sulfonilo (2,8 ml, 25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas más. De nuevo, la reacción se controló por RMN y se añadió más cantidad de cloruro de propan-2-sulfonilo (2,8 ml, 25 mmol). Después de 2,5 horas, la reacción se completó de acuerdo con el análisis por RMN. Se añadió agua (500 ml) y las fases se separaron. La fase
15 acuosa se extrajo con cloruro de metileno y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 2 x 300 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-
20 sulfonamida en forma de un aceite de color naranja/pardo. Rendimiento: 92,5 g, 0,254 mol, 100%. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 7 Hz, 3H), 3,15 (septuplete, J = 7 Hz, 1H), 3,69 (dd, J = 8,5, 8,5 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 4,10-4,28 (m, 3H), 4,72-4,81 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 9,1 Hz, 2H). La configuración absoluta de este material se
25 estableció por análisis cristalográfico de rayos X de un cristal de *N*-[(3*S*,4*S*)-4-

9A

(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida cultivado en una solución de heptano/acetato de etilo. Los resultados se describen a continuación.

Un conjunto de datos 0,90 Å (seno máximo $\Theta/\lambda = 0,56$) se recogió en un difractómetro Bruker APEX. El índice R final fue del 3,61%.

Tabla 1. Datos de cristal y perfeccionamiento de estructura

Fórmula empírica	$C_{13}H_{18}NO_4SBr$	
Peso de la fórmula	364,25	
Temperatura	298(2) K	
Longitud de onda	1,54178 Å	
Sistema de cristal	Monocíclico	
Grupo espaciador	P2(1)	
Dimensiones celulares unitarias	$a = 5,9363(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 10,5879(3)$ Å	$\beta = 103,2060(10)^\circ$
	$c = 12,8451(3)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volumen	786,00(4) Å ³	
Z	2	
Densidad (calculada)	1,539 Mg/m ³	
Coeficiente de absorción	4,921 mm ⁻¹	
F(000)	372	
Tamaño de cristal	0,10 x 0,30 x 0,46 mm ³	
Rango theta para la recolección de datos	de 3,53 a 58,95°	

Reflexiones recogidas	3091
Reflexiones independientes	1793 [R(int) = 0,0354]
Hasta completar theta = 58,95°	94,4%
Corrección de absorción	Corrección de absorción empírica
Procedimiento de perfeccionamiento	matriz completa de mínimos cuadrados en F ²
Datos/restricciones/parámetros	1793/1/182
Bondad del ajuste	1,059
Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0,0361, wR2 = 0,0989
Índices R (todos los datos)	R1 = 0,0363, wR2 = 0,0991
Parámetro de estructura absoluta	0,07(3)
Coefficiente de extinción	0,0186(12)
Diferencia máxima de pico y hueco	0,334 y -0,419 e.Å ⁻³

Tabla 2. Coordinados atómicos ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). U(equiv.) se define como un tercio de la traza del tensor de U_{ij} ortogonalizado.

5

	x	y	z	U(equiv.)
O(1)	16729(5)	-2517(4)	8631(3)	64(1)
C(2)	15699(8)	-1365(5)	8185(4)	53(1)
C(3)	13507(7)	-1173(4)	8572(3)	40(1)
C(4)	13927(7)	-2000(5)	9573(4)	44(1)
C(5)	15252(8)	-3101(5)	9223(4)	51(1)

98

	x	y	z	U(equiv.)
O(6)	11551(5)	-1714(3)	7853(2)	43(1)
C(7)	10585(7)	-1088(4)	6917(3)	39(1)
C(8)	8713(8)	-1672(5)	6277(3)	44(1)
C(9)	7541(9)	-1109(5)	5335(4)	53(1)
C(10)	8294(10)	50(5)	5049(4)	53(1)
C(11)	10210(9)	625(5)	5669(4)	59(1)
C(12)	11377(9)	69(5)	6625(4)	52(1)
N(13)	11853(6)	-2321(4)	9909(3)	49(1)
S(14)	11933(2)	-2739(1)	11126(1)	44(1)
O(15)	14164(7)	-3235(4)	11567(3)	68(1)
O(16)	9939(7)	-3478(4)	11111(3)	71(1)
C(17)	11817(10)	-1310(5)	11862(4)	60(1)
C(18)	11798(15)	-1658(9)	13017(5)	91(2)
C(19)	9823(14)	-497(8)	11370(6)	94(2)
Br(20)	6647(1)	861(1)	3780(1)	84(1)

Tabla 3. Longitudes de unión [Å] y ángulos [°]

O(1)-C(2)	1,425(7)	N(13)-C(4)-C(3)	113,7(4)
O(1)-C(5)	1,426(6)	N(13)-C(4)-C(5)	116,2(4)
C(2)-C(3)	1,509(6)	C(3)-C(4)-C(5)	100,7(4)
C(3)-O(6)	1,428(5)	O(1)-C(5)-C(4)	104,2(4)
C(3)-C(4)	1,528(6)	C(7)-O(6)-C(3)	119,1(3)
C(4)-N(13)	1,436(6)	C(8)-C(7)-O(6)	115,1(4)
C(4)-C(5)	1,530(7)	C(8)-C(7)-C(12)	120,8(4)

O(6)-C(7)	1,378(5)	O(6)-C(7)-C(12)	124,0(4)
C(7)-C(8)	1,370(6)	C(7)-C(8)-C(9)	120,4(5)
C(7)-C(12)	1,394(7)	C(10)-C(9)-C(8)	119,0(5)
C(8)-C(9)	1,386(6)	C(11)-C(10)-C(9)	121,0(5)
C(9)-C(10)	1,383(8)	C(11)-C(10)-Br(20)	119,4(4)
C(10)-C(11)	1,373(7)	C(9)-C(10)-Br(20)	119,6(4)
C(10)-Br(20)	1,904(5)	C(10)-C(11)-C(12)	120,1(5)
C(11)-C(12)	1,396(7)	C(11)-C(12)-C(7)	118,5(5)
N(13)-S(14)	1,615(3)	C(4)-N(13)-S(14)	121,2(3)
S(14)-O(16)	1,415(4)	O(16)-S(14)-O(15)	120,2(3)
S(14)-O(15)	1,417(4)	O(16)-S(14)-N(13)	107,4(2)
S(14)-C(17)	1,794(6)	O(15)-S(14)-N(13)	107,8(2)
C(17)-C(19)	1,483(9)	O(16)-S(14)-C(17)	110,0(3)
C(17)-C(18)	1,532(8)	O(15)-S(14)-C(17)	104,3(3)
C(2)-O(1)-C(5)	109,0(3)	N(13)-S(14)-C(17)	106,4(2)
O(1)-C(2)-C(3)	107,8(4)	C(19)-C(17)-C(18)	111,7(6)
O(6)-C(3)-C(2)	111,6(4)	C(19)-C(17)-S(14)	112,8(4)
O(6)-C(3)-C(4)	105,5(3)	C(18)-C(17)-S(14)	108,5(5)
C(2)-C(3)-C(4)	102,3(4)		

Transformaciones de simetría usadas para generar átomos equivalentes

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2}U_{11} + \dots +$

5 $2 h k a^* b^* U_{12}]$

99

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
O(1)	46(2)	70(2)	84(3)	20(2)	30(2)	10(2)
C(2)	46(3)	54(3)	59(3)	4(3)	15(2)	-8(2)
C(3)	37(2)	44(2)	37(2)	-1(2)	4(2)	-3(2)
C(4)	33(2)	59(3)	37(2)	6(2)	2(2)	-9(2)
C(5)	40(2)	51(3)	62(3)	13(3)	13(2)	3(2)
O(6)	43(2)	43(2)	37(2)	4(1)	1(1)	-10(1)
C(7)	39(2)	44(2)	35(2)	1(2)	8(2)	0(2)
C(8)	45(2)	44(2)	42(2)	-1(2)	8(2)	-7(2)
C(9)	48(2)	66(3)	38(2)	3(2)	-3(2)	-4(2)
C(10)	67(3)	57(3)	34(2)	8(2)	7(2)	2(3)
C(11)	72(3)	56(4)	46(2)	7(3)	9(3)	-8(3)
C(12)	58(3)	54(3)	44(2)	1(2)	9(2)	-6(2)
N(13)	37(2)	81(3)	27(2)	8(2)	5(2)	-7(2)
S(14)	48(1)	46(1)	38(1)	9(1)	8(1)	0(1)
O(15)	57(2)	88(3)	53(2)	19(2)	-1(2)	23(2)
O(16)	69(2)	92(3)	52(2)	10(2)	15(2)	-34(2)
CO 7)	72(3)	68(4)	40(2)	-2(3)	12(3)	-2(3)
C(18)	116(5)	108(6)	48(3)	-7(4)	17(3)	-9(5)
C(19)	106(6)	93(5)	76(4)	-10(4)	7(4)	36(4)
Br(20)	100(1)	84(1)	56(1)	25(1)	-10(1)	3(1)

Tabla 5. Coordinados de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(equiv.)
H(2A)	15347	-1408	7411	80
H(2B)	16753	-666	8412	80
H(3A)	13257	-285	8730	80
H(4A)	14969	-1550	10157	80
H(5A)	16148	-3550	9838	80
H(5B)	14199	-3690	8779	80
H(8A)	8225	-2452	6477	80
H(9A)	6268	-1504	4900	80
H(11A)	10730	1387	5450	80
H(12A)	12656	462	7058	80
H(13A)	10543	-2290	9454	80
H(17A)	13237	-832	11873	80
H(18A)	11746	-902	13423	80
H(18B)	13173	-2126	13328	80
H(18C)	10462	-2166	13025	80
H(19A)	9846	254	11792	80
H(19B)	8408	-949	11342	80
H(19C)	9924	-270	10659	80

Etapas 7. Síntesis de *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(bifenil-4-iloxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida.

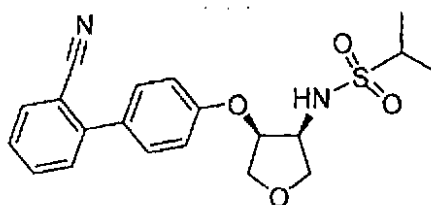
A un vial para microondas se le añadieron *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida (124 mg, 0,340 mmol), ácido fenilborónico (63,5 mg, 0,521 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-

100

2-il)fosfina (XPhos, 16,2 mg, 0,034 mmol), acetato de paladio (II) (5,2 mg, 0,023 mmol) y fluoruro potásico (99,6 mg, 1,71 mmol). El vial se tapó y se purgó tres veces con nitrógeno/vacío. Se añadió una mezcla 1:1 de metanol desgasificado/tolueno (1,5 ml) y la reacción se sometió a irradiación con microondas a 130°C durante 30 minutos. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 10% al 25% en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido. Rendimiento: 90 mg, 0,25 mmol, 73%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,17 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 4,16-4,30 (m, 3H), 4,84 (m, 1H), 5,09 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 7,6, 7,6 Hz, 2H), 7,55 (m, 4H). RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ 16,48, 16,55, 54,27, 55,35, 70,29, 71,96, 75,87, 115,85, 126,65, 126,88, 128,34, 128,68, 135,11, 140,25, 155,93.

Ejemplo 3

N-[(3S,4S)-4-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida



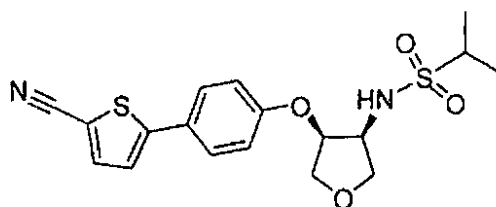
20

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis del Ejemplo 2, con la excepción de que se usó ácido (2-

cianofenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico, proporcionando el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 675,3 mg, 1,75 mmol, 85%. CLEM m/z 387,0 ($M+1$). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 3,19 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 1H), 3,98 (dd, $J = 10,6, 1,6$ Hz, 1H), 4,16 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 10,6, 4,3$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,53 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,43 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,1$ Hz, 1H), 7,48 (d a, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,63 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,75 (dd a, $J = 7,8, 1,1$ Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 16,19, 16,24, 53,89, 55,03, 69,86, 71,62, 75,48, 110,47, 115,39, 118,53, 127,00, 129,53, 129,86, 131,26, 132,58, 133,35, 144,32, 156,76.

Ejemplo 4

N-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cian-2-tienil)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida

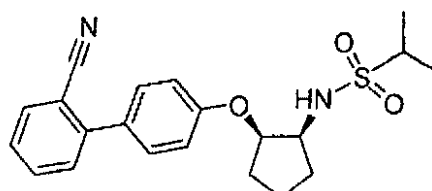


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis del Ejemplo 2, con la excepción de que se usó ácido (5-cian-2-tienil)borónico en lugar de ácido fenilborónico, proporcionando el producto en forma de un sólido. Rendimiento: 365 mg, 0,93 mmol, 58%. CLEM m/z 393,5 ($M+1$). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 3,21 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,77 (dd, $J = 8,8, 8,8$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J = 10,7, 1,6$ Hz, 1H), 4,18 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 4,23 (dd, $J = 10,7, 4,3$ Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 5,31 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 6,97 (d, J

= 8,9 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 3,9 Hz, 1H). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ 16,35, 54,07, 55,26, 69,84, 71,73, 75,84, 107,00, 114,23, 116,02, 122,36, 125,87, 127,67, 138,35, 151,01, 157,40.

Ejemplo 5

5 N-((1S,2R)-2-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]ciclopentil)propan-2-sulfonamida



Etapas 1. Síntesis de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanol.

Se suspendieron 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (2,04 ml, 23,5 mmol), 4-bromofenol (4,49 g, 26,0 mmol), carbonato de cesio (99%, 8,93 g, 27,1 mmol) y cloruro de benciltriethylamonio (99%, 1,09 g, 4,74 mmol) en dioxano (65 ml) y se calentaron a reflujo durante 18 horas. Se añadió más cantidad de 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (0,50 ml, 5,8 mmol) y el calentamiento se continuó durante 66 horas. De nuevo, se añadió 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano (0,50 ml, 5,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas más.

Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se repartió entre una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando un aceite de color dorado, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 20% en heptano), proporcionando el producto en forma de un aceite. Rendimiento: 3,21 g, 12,5 mmol, 48%. CGEM m/z 256, 258 (M^+). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,64 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 1,60-1,68 (m, 1H), 1,70-1,88 (m, 3H), 2,07 (m, 1H), 2,17 (m, 1H),

4,30 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Etapas 2. Síntesis de metanosulfonato de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentilo

El compuesto del título de la Etapa 2 se preparó de acuerdo con el
 5 procedimiento general para la síntesis de *trans*-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-ilo metanosulfonato en el Ejemplo 2, con la excepción de que se usó *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanol en lugar de *trans*-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-ol y la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio.
 10 Después, la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en forma de un aceite de color pardo. Rendimiento: 3,86 g, 11,5 mmol, 98%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,79-2,00 (m, 4H), 2,14-2,26 (m, 2H),
 15 3,03 (s, 3H), 4,78 (m, 1H), 5,07 (m, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,1 Hz, 2H).

Etapas 3. Síntesis de *cis*-2-azidociclopentil 4-bromofenil éter.

A una solución de metanosulfonato de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentilo (3,52 g, 10,5 mmol) en dimetilformamida (22 ml) se le
 20 añadió azida sódica (897 mg, 13,7 mmol) y la reacción se calentó a 100°C durante 18 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre etilo acetato y una solución acuosa 1 N de cloruro de litio. La fase acuosa se extrajo con etilo acetato y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico,
 25 se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el producto en forma de un

aceite de color pardo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 2,59 g, 9,18 mmol, 87%. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,65-1,73 (m, 1H), 1,89-2,05 (m, 5H), 3,74 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

5 Etapa 4. Síntesis de *cis*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanamina.

Una solución de *cis*-2-azidociclopentil 4-bromofenil éter de la etapa anterior (2,59 g, 9,18 mmol) en tetrahidrofurano (63 ml) y agua (5,0 ml) se trató con trifenilfosfina soportada en polímero (3 mmol/g, 7,15 g, 21,5 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y después se filtró a través de Celite®. La
10 capa de filtro se aclaró con tetrahidrofurano y después con una mezcla de cloruro de metileno y metanol y los filtrados combinados se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con etanol. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0% al 10% en acetato de etilo), proporcionando el producto en forma de un aceite de color pardo
15 claro. Rendimiento: 1,43 g, 5,58 mmol, 61%. EM (IQPA) m/z 257,9 ($M+1$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (s a, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 3,35 (ddd, J = 8,6, 7,0, 4,7 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

20 Etapa 5. Síntesis de *cis*-*N*-[2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida.

A una suspensión de *cis*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanamina (1,43 g, 5,58 mmol) en cloruro de metileno (38,5 ml) se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,40 ml, 9,36 mmol) y después 4-(dimetilamino)piridina (915 mg, 7,49 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a
25 0°C y se añadió gota a gota cloruro de propan-2-sulfonilo (0,937 ml, 8,38

mmol). Después, la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se trató con ácido clorhídrico acuoso 1 N y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante
5 se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 15% en heptano), proporcionando el producto en forma de una goma incolora. Rendimiento: 1,586 g, 4,38 mmol, 78%.

Etapas 6, Aislamiento de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]-propan-2-sulfonamida.

10 La separación de los enantiómeros que comprenden *cis-N*-[2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida (1,586 g, 4,38 mmol) se realizó por cromatografía quiral. Columna: Chiralpak® AD-H, 2,1 x 25 cm, 5 µm; Fase móvil: 75:25 de dióxido de carbono:metanol; Caudal: 65 g/min. El primer compuesto en eluir fue el enantiómero *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-
15 bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida (767 mg, 2,12 mmol, 48%) y el segundo pico en eluir proporcionó el producto deseado *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida después de la retirada del disolvente al vacío. Rendimiento: 758 mg, 2,09 mmol, 48%. La estereoquímica absoluta de estos enantiómeros se asignó de forma análoga a sus homólogos
20 superiores (véase el Ejemplo 7). El compuesto del título, sintetizado en la siguiente etapa, demostró ser significativamente más potente que su enantiómero (preparado de la misma manera a partir de *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida. Sobre esta base, la configuración (1*S*,2*R*) se asignó a *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-
25 bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida. EM (IQPA) *m/z* 364,2 (*M*+1).

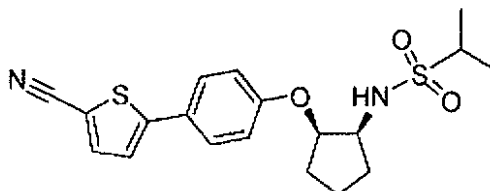
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,79-1,98 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 3,13 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H). Datos para $N-[(1R,2S)-2-(4\text{-bromofenoxi})\text{ciclopentil}]\text{propan-2-sulfonamida}$: EM (IQPA) m/z 362,2, 364,2 ($M+1$). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,78-1,97 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 3,13 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H).

10 Etapas 7. Síntesis del compuesto $N-[(1S,2R)-2-[(2'\text{-cianobifenil-4-il})\text{oxi}]\text{ciclopentil}]\text{propan-2-sulfonamida}$.

El compuesto del título de la Etapa 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis del Ejemplo 2, con la excepción de que se usó $N-[(1S,2R)-2-(4\text{-bromofenoxi})\text{ciclopentil}]\text{propan-2-sulfonamida}$ en lugar de $N-[(3S,4S)-4-(4\text{-bromofenoxi})\text{tetrahidrofuran-3-il}]\text{propan-2-sulfonamida}$ y ácido (2-cianofenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico. Después de la mezcla de reacción se concentrara al vacío, se purificó directamente por cromatografía sobre gel de sílice en este caso (Eluyente: acetato de etilo al 25% en heptano), proporcionando el producto en forma de una espuma pegajosa de color blanco. La tritución con hexanos dio el producto en forma de un polvo de color blanco. Rendimiento: 53 mg, 0,14 mmol, 82%. EM (IQPA) m/z 382,9 ($M-1$). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,82-2,03 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 3,15 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,70 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,42 (ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,64 (ddd, $J =$

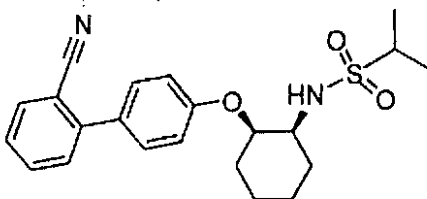
25

Ejemplo 6

N-[(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-cian-2-tienil)fenoxi]ciclopentil]propan-2-sulfonamida

A un vial para microondas se le añadieron *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-
 5 bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida (150,0 mg, 0,414 mmol), ácido
 (5-cian-2-tienil)borónico (95,0 mg, 0,621 mmol), díciclohexil(2',4',6'-
 triisopropilbifenil-2-il)fosfina (20,2 mg, 0,0410 mmol), acetato de paladio (II) (7,4
 mg, 0,033 mmol) y fluoruro potásico (120 mg, 2,07 mmol). Se añadió
 dimetoxietano (1,5 ml) y la mezcla de reacción se purgó tres veces con
 10 nitrógeno/vacío. La reacción se sometió a irradiación con microondas a 120°C
 durante 2 horas, después el disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió
 entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase
 acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas se combinaron, se
 secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo
 15 se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice
 (Eluyente: acetato de etilo al 40% en heptano), proporcionando el compuesto
 del título en forma de un aceite de color amarillo que posteriormente solidificó.
 Rendimiento: 104 mg, 0,266 mmol, 64%. CLEM *m/z* 391,0 (*M*+1). RMN ¹H (500
 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H),
 20 1,81-1,94 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (septuplete, *J* = 6,8 Hz, 1H),
 3,89 (m, 1H), 4,64 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H),
 7,18 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,57 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H).

Ejemplo 7

N-{(1S,2R)-2-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]ciclohexil}propan-2-sulfonamidaEtapas 1. Síntesis de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol.

5 Se combinó metal sodio (2,58 g, 112 mmol) con etanol absoluto (200 ml) y se dejó que reaccionara completamente. Se añadió 4-bromofenol (19,4 g, 112 mmol) y la reacción se agitó durante 20 minutos, momento en el que se añadió 7-oxabicyclo[4.1.0]heptano (10,0 g, 102 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se

10 repartió entre agua (300 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 200 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido de color castaño claro resultante se

15 recristalizó en heptano (aproximadamente 200 ml), proporcionando *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol en forma de un sólido mullido de color blanco. Rendimiento: 12,5 g, 46,1 mmol, 45%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,46 (m, 4H), 1,75-1,79 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 2,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,96 (ddd, J = 10,3, 8,6, 4,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

20 Etapas 2. Síntesis de acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexilo.

Se disolvió *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol (5,305 g, 19,56 mmol) en acetato de etilo (196 ml) y se trató con acetato de vinilo (3,37 g, 39,1 mmol),

105

seguido de enzima lipasa de *Candida antarctica* (Novozyme 435, Sigma L4777, lipasa inmovilizada sobre resina acrílica, 5,3 g). La reacción se tapó y se agitó durante 18 horas y después se filtró a través de Celite®) y se aclaró con acetato de etilo (500 ml). La concentración del filtrado al vacío proporcionó un

5 aceite de color amarillo pálido, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 0% al 10% en heptano), proporcionando acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexilo, el producto menos polar, en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 2,047 g, 6,54 mmol, 33%. Datos para acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexilo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ

10 1,32-1,59 (m, 4H), 1,71-1,80 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,02-2,14 (m, 2H), 4,17 (ddd, J = 9,6, 8,1, 4,4 Hz, 1H), 4,96 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9,1 Hz, 2H). El alcohol enantiomérico (1*S*,2*S*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol, el producto más polar, se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (3,57 g). Datos para (1*S*,2*S*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol: RMN ¹H (400 MHz,

15 CDCl₃) δ 1,26-1,46 (m, 4H), 1,74-1,79 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,50 (s a, 1H), 3,72 (ddd, J = 10,6, 8,5, 4,6 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 2H). Las configuraciones absolutas de estos compuestos se asignaron en base a una estructura de cristal de rayos X del enantiómero de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida (véase la etapa 7

20 a continuación).

Etapas 3. Síntesis de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol.

Una solución de acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexilo (2,047 g, 6,54 mmol) en metanol (12,2 ml) y agua (0,32 ml) se enfrió a 0°C y se trató con hidróxido de litio hidrato (95%, 1,73 g, 39,2 mmol). La reacción se agitó a

25 0°C durante 15 minutos y después se dejó calentar y en agitación a

temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo acuoso se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Después de la extracción de la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 1,76 g, 6,49 mmol, 99%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,46 (m, 4H), 1,74-1,79 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 3,72 (ddd, J = 10,5, 8,4, 4,7 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Etapas 4. Síntesis de metanosulfonato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexilo.

El compuesto del título de la Etapa 4 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de metanosulfonato de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentilo en el Ejemplo 5, con la excepción de que (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol se usó en lugar de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanol. Se obtuvo metanosulfonato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexilo en forma de un aceite de color dorado claro. Rendimiento: 3,60 g, 10,3 mmol, cuantitativo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,51 (m, 3H), 1,64-1,84 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 4,22 (ddd, J = 10,2, 8,5, 4,6 Hz, 1H), 4,64 (ddd, J = 10,6, 8,4, 4,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,1 Hz, 2H).

Etapas 5. Síntesis de (1*R*,2*S*)-2-azidociclohexil 4-bromofenil éter.

A una solución de metanosulfonato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexilo (3,55 g, 10,2 mmol) en dimetilformamida (21,8 ml) y

agua (2,43 ml) se le añadió azida sódica (95%, 2,09 mg, 30,5 mmol) y la reacción se calentó a 120°C durante 23 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 400 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro de litio (1 N, 400 ml), se lavó con agua (400 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y la retirada de los disolventes al vacío proporcionó (1*R*,2*S*)-2-azidociclohexil 4-bromofenil éter en forma de un aceite de color naranja, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 2,85 g, 9,62 mmol, 94%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36-1,48 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 4H), 1,96-2,07 (m, 2H), 3,63 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

Etapa 6. Síntesis de (1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanamina.

Una solución de (1*R*,2*S*)-2-azidociclohexil 4-bromofenil éter de la etapa anterior (2,85 g, 9,62 mmol) en tetrahidrofurano (59 ml) y agua (4,6 ml) se trató con trifenilfosfina soportada en polímero (3 mmol/g, 7,87 g, 23,6 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y después se filtró a través de Celite®. La capa de filtro se aclaró con tetrahidrofurano (250 ml) y después con acetato de etilo (400 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío y se destiló azeotrópicamente con etanol. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: metanol del 0% al 10% en diclorometano), proporcionando (1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanamina en forma de un aceite de color amarillo. Rendimiento: 1,82 g, 6,74 mmol, 70%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33-1,55 (m, 4H), 1,66-1,75 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,07 (s a, 2H), 2,97 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H).

Etapa 7. Síntesis de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexil]propan-2-

sulfonamida.

El compuesto del título de la Etapa 7 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de *cis-N*-[2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida en el Ejemplo 5, con la excepción de que se usó (1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanamina en lugar de *cis*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanamina y la purificación del producto se realizó usando un gradiente de metanol del 0% al 1% en diclorometano. Se obtuvo *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento: 1,67 g, 4,44 mmol, 75%. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)

10 δ 1,36 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,37-1,48 (m, 4H), 1,77-1,88 (m, 3H), 2,06 (m, 1H), 3,12 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,54 (m, 1H), 4,48 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 6,84 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 2H). El enantiómero de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida se preparó usando una química similar a la descrita anteriormente en esta

15 Etapa 7, pero empleando (1*S*,2*S*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol como material de partida en lugar de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol. La estereoquímica absoluta del enantiómero de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida se estableció por cristalografía de rayos X.

20 Etapa 8. Síntesis de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]ciclohexil]propan-2-sulfonamida.

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis del Ejemplo 2, con la excepción de que se usó *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida en lugar de *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida, y la

25

108

irradiación con microondas se realizó a 140°C durante 55 minutos. Después, la mezcla de reacción en bruto se filtró a través de Celite® y se aclaró con metanol. La retirada del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color pardo, que se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (2 x 75 ml). Las fases acuosas se extrajeron con acetato de etilo (75 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite incoloro resultante se purificó por cromatografía preparativa de capa fina sobre gel de sílice (Eluyente: metanol al 1% en diclorometano), proporcionando el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco. Rendimiento: 72 mg, 0,18 mmol, 34%. CLEM m/z 399 (M+1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,41-1,55 (m, 4H), 1,79-1,94 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,14 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,59 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 4,66 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,42 (ddd, $J = 7,6, 7,6, 1,2$ Hz, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,64 (ddd, $J = 7,7, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H). La actividad biológica del compuesto del título era >150 veces mejor que la de su enantiómero, que se preparó de la misma manera a partir del enantiómero de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida.

20

Ejemplos 8-54

Procedimiento A: Acoplamiento de arilo, ejemplificado por la síntesis de *trans*-

N-[4-[(2'-etoxibifenil-4-il)oxi]tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida

Se combinaron *trans*-*N*-[4-(4-Bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida (91,1 mg, 0,250 mmol), ácido (2-etoxifenil)borónico (49,8 mg, 0,300 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (95%, 38,5 mg,

25

- 0,050 mmol) y carbonato sódico (63,6 mg, 0,600 mmol) en dioxano (3,2 ml) y agua (0,8 ml) y se sometieron a irradiación con microondas durante 20 minutos a 150°C. Después, la reacción se filtró a través de Celite® y se repartió entre agua (10 ml) y éter dietílico (10 ml). La fase acuosa se extrajo con más
- 5 cantidad de éter dietílico (2 x 10 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (Gradiente: acetato de etilo del 15% al 35% en heptano), proporcionando el compuesto del título en forma de una goma. Rendimiento de las fracciones puras: 16,6 mg, 0,041 mmol, 16%.
- 10 Véase la Tabla 1 para los datos de cristalización.

Procedimiento B

Acoplamiento de ácido bromoaromático y borónico mediado por *tetraquis(trifenilfosfina)paladio* (0)

- Se realizó un acoplamiento de Suzuki a través de un procedimiento
- 15 similar al indicado por K. Kawaguchi y col., *Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 5119-5128 y correspondiente a la información de soporte.

Procedimiento C

Acoplamiento de amina con bromaromático, mediado por *tris(dibencilidenoacetona)dipaladio* (0)

- 20 Se realizó una reacción de aminación como se describe por X. Huang y col., *Journal of the American Chemical Society* **2003**, 125, 6653-6655.

Procedimiento D

Hidrólisis de éster

- La hidrólisis del alquil éster para dar el ácido carboxílico correspondiente
- 25 se realizó en condiciones convencionales, por ejemplo con hidróxido sódico

108

acuoso.

Procedimiento E

Preparación de *cis-N*-[4-[(4-sustituido)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il]propanosulfonamidas

- 5 El ácido borónico (0,1 mmol) se pesó en un vial y se trató con una solución de *cis-N*-[4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida (18,2 mg, 0,05 mmol) en etanol desgasificado (0,8 ml). Después, se añadió una solución de carbonato sódico (26,5 mg, 0,25 mmol) en agua (0,1 ml) y el vial de reacción se purgó dos veces con vacío y se recargó después con nitrógeno.
- 10 Después, se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) (2,9 mg, 0,0025 mmol) en tolueno desgasificado (0,1 ml) y la reacción se calentó a 80°C durante 16 horas. Después, la reacción se trató con una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N, 1,5 ml) y acetato de etilo (2,3 ml) y el vial de reacción se agitó y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se
- 15 pasaron a través de un cartucho de extracción de fase sólida cargado con sulfato sódico y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C₁₈, 5 µm, 19 x 100 mm; Disolvente A: hidróxido de amonio al 0,1% en agua (v/v); Disolvente B: hidróxido de amonio al 0,1% en acetonitrilo (v/v) usando un
- 20 gradiente apropiado).

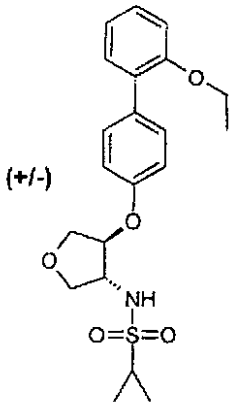
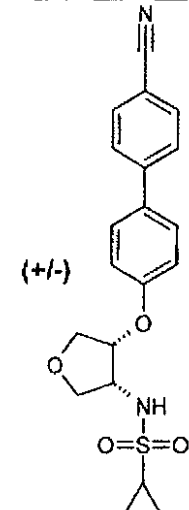
Procedimiento F

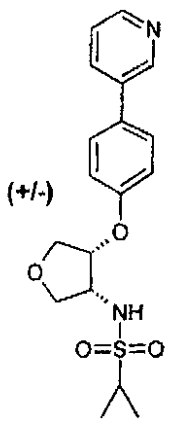
Preparación de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(*N'*,*N'*-disustituido-4-aminofenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamidas

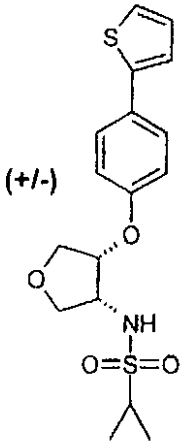
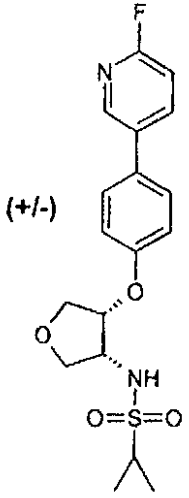
- La amina (0,35 mmol) se pesó en un vial. En una caja seca se añadieron
- 25 2-metil-2-butanol desgasificado (0,4 ml), una punta de espátula de

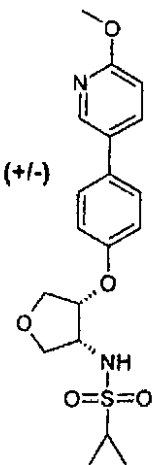
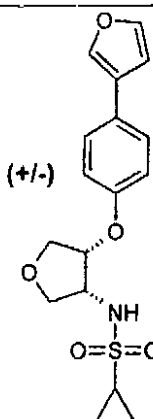
- diciclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (XPhos, 0,7 mg, 0,0015 mmol), una punta de espátula de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0,14 mg, 0,00025 mmol) y un gránulo de hidróxido potásico. Después, la reacción se inundó con nitrógeno, se evacuó usando vacío y se recargó con nitrógeno.
- 5 Después de agitar mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, se trató con una solución de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida (26,3 mg, 0,7 mmol) en 2-metil-2-butanol desgasificado (0,4 ml) y se agitó a 100°C durante 18 horas. Después, la reacción se trató con agua (1,5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 2,5 ml). Las fases orgánicas se
- 10 combinaron, se pasaron a través de un cartucho de extracción en fase sólida cargado con sulfato sódico y se concentraron al vacío. {Nota: para retirar cualquier grupo protector de *terc*-butoxicarbonilo presente después del acoplamiento, se añadió una mezcla de 1:1 de ácido trifluoroacético/diclorometano (0,5 ml) a las reacciones apropiadas y después
- 15 se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentraron al vacío}. El residuo se disolvió en dimetilsulfóxido (1 ml) y se purificó por HPLC preparativa (Columna: XBridge C₁₈, 5 µm, 19 x 50 mm; Disolvente A: ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (v/v); Disolvente B: ácido trifluoroacético al 0,1% en acetonitrilo (v/v) usando un gradiente apropiado).

TABLA 1

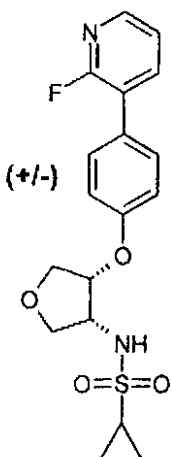
Ej. N°	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); Espectro de masas: ión observado m/z; datos adicionales
8			<i>trans</i> -N-{4-[(2'-etoxi bipenil-4-il)oxi] tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN ¹ H δ 1,39 (m, 9H), 3,22 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,98 (dd, J = 10,4, 1,9 Hz, 1H), 4,05 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,29 (dd, J = 10,4, 4,8 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 5,02 (d a, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,9 Hz, 2H). CLEM m/z 406,1 (M+1).
9		B	<i>cis</i> -N-{4-[(4'-ciano bipenil-4-il)oxi] tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN ¹ H δ 1,36 (J = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,17 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 9,0, 8,6 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,14-4,30 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 5,00 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 8,9 Hz, 2H),

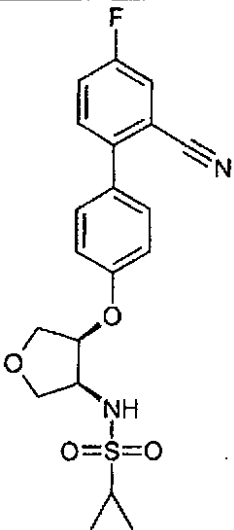
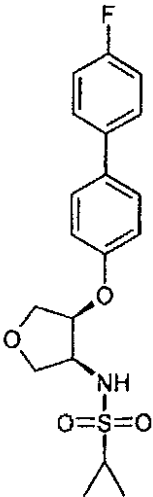
				7,62 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, mitad de cuadruplete AB, J = 8,7 Hz, 2H). RMN ^{13}C δ 16,53, 54,33, 55,42, 70,12, 71,95, 75,94, 110,33, 116,08, 118,90, 127,12, 128,58, 132,52, 132,83, 144,63, 156,99.
10	 (+/-)	B	cis-N-[4-(4-piridin-3-ilfenoxi) tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,14-4,30 (m, 3H), 4,85 (m, 1H), 5,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,34 (dd a, >7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (ddd, J = 7,9, 2,2, 1,7 Hz, 1H), 8,55 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,77 (d a, J = 2 Hz, 1H). RMN ^{13}C δ 16,55, 54,32, 55,47, 70,15, 71,99, 76,00, 116,14, 123,50, 128,44, 131,53, 133,89, 135,75, 147,78, 147,96, 156,63.

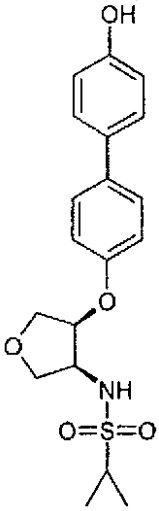
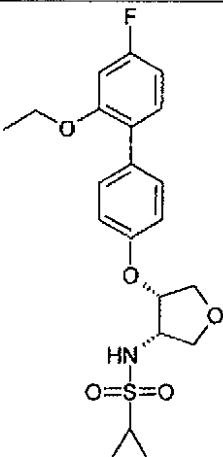
11	 (+/-)	B	cis-N-{4-[4-(2-tienil)fenoxi] tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,16 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,5, 9 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,14-4,28 (m, 3H), 4,82 (m, 1H), 4,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,07 (dd, J = 5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,9 Hz, 2H). RMN ^{13}C picos observados: δ 16,57, 16,61, 54,39, 55,42, 70,35, 71,99, 75,97, 115,97, 122,51, 124,30, 127,43, 127,98, 143,61, 155,90.
12	 (+/-)	Ej. 2	cis-N-{4-[4-(6-fluoro piridin-3-il)fenoxi] tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	^1H RMN δ 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,16 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 9,0, 8,6 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 10,7, 4,3 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,14 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,90 (ddd, J = 8,5, 7,7, 2,7 Hz, 1H), 8,32 (d a, J =

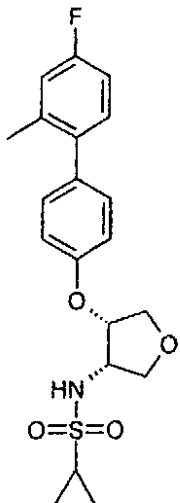
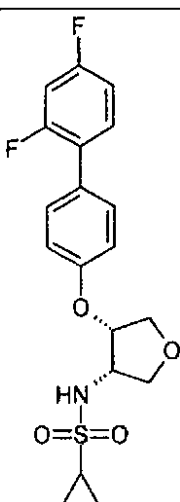
				2,6 Hz, 1H). CLEM m/z 380,9 (M+1).
13	 (+/-)	Ej. 2	cis-N-{4-[4-(6-metoxi piridin-3-il)fenoxi] tetrahidrofuran-3- il}propan-2-sulfonamida	¹ H RMN δ 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 8,9, 8,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,98 (dd, asumido, parcialmente oscurecido por grupo metilo, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,7, 4,2 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,03 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,72 (dd, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 2,6, 0,7 Hz, 1H). CLEM m/z 393,4 (M+1).
14	 (+/-)	Ej. 2	cis-N-{4-[4-(3-furil) fenoxi] tetrahidrofuran-3- il}propan-2-sulfonamida	RMN ¹ H δ 1,35 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 4,13-4,19 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,98 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,47 (dd, J =

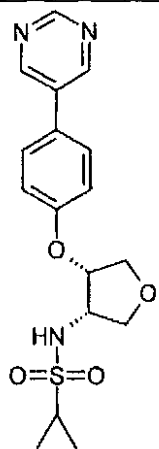
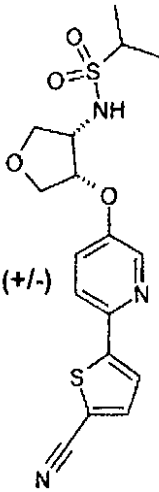
111

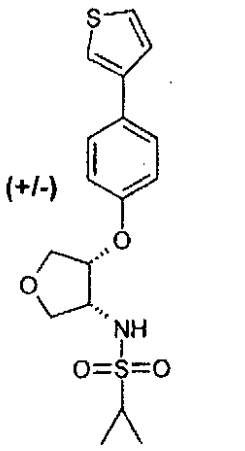
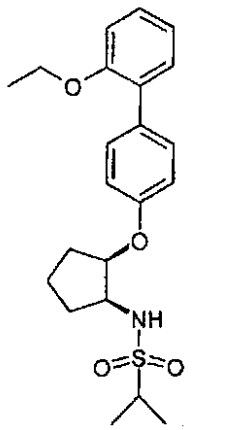
				1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H). CLEM m/z 352,0 (M+1).
15	 (+/-)	Ej. 2	cis-N-{4-[4-(2-fluoropyridin-3-yl)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,35 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 10,7, 1,5 Hz, 1H), 4,15 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,8, 4,2 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,51 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,16 (d a, J = 4,8 Hz, 1H). RMN ^{13}C δ 16,53, 16,56, 54,36, 55,42, 70,21, 71,98, 75,89, 115,74, 121,82 (d, J = 4 Hz), 123,05 (d, J = 28 Hz), 127,52 (d, J = 4 Hz), 130,26, 140,23 (d, J = 4 Hz), 145,90 (d, J = 15 Hz), 156,63, 160,21 (d, J = 240 Hz).

16		Ej. 2	N-((3S,4S)-4-((2'-cian-4'-fluorobifenil-4-yl)oxi)tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,20 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, J = 10,7, 4,2 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,51 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 4H). CLEM m/z 404,9 (M+1). HPLC: columna Chiralpak AD-H; 75:25 de CO_2; propanol; segundo enantiómero en eluir.
17		Ej. 2	N-((3S,4S)-4-((4'-fluorobifenil-4-yl)oxi)tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,16 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 3,99 (d a, J = 10,8 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,10 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,49 (m, 4H). CLEM m/z 379,9 (M+1). HPLC: columna Chiralcel OJ-H; 75:25 de CO_2; metanol; segundo enantiómero en eluir.

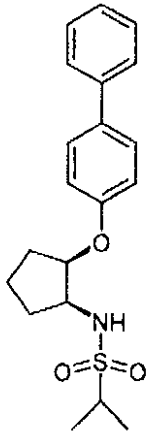
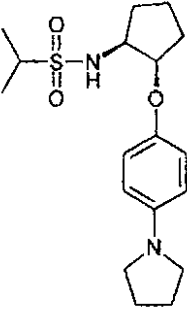
18		Ej. 2	N-((3S,4S)-4-((4'-hidroxi bifenil-4- il)oxi]tetrahidrofuran-3- il}propan-2-sulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,16 (septuplete, J = 6,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 3,93 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, J = 10,4, 4,2 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,9 (1H, asumido, oscurecido por señal de agua), 6,83 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 2H). CLEM m/z 376,5 (M-1).
19		Ej. 2	N-((3S,4S)-4-[(2'-etoxi- 4'-fluorobifenil-4- il)oxi]tetrahidrofuran-3- il)propan-2-sulfonamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36-1,40 (m, 9H), 3,17 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 4,01-4,05 (m, 3H), 4,15-4,21 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,88 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,68-6,73 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,9 Hz, 2H). CLEM m/z 424,0 (M+1).

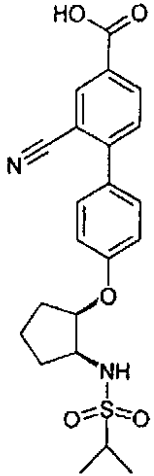
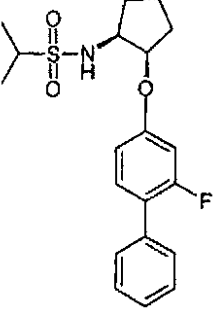
20		Ej. 2	N-((3S,4S)-4-((4'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)oxi]tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,18 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 1H), 4,03 (dd, $J = 10,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 4,21 (dd, $J = 10,6, 4,4$ Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,94 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 3H), 6,97 (dd, $J = 9,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 8,4, 6,0$ Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H). CLEM m/z 394,1 (M+1).
21		Ej. 2	N-((3S,4S)-4-E(2',4'-difluorobifenil-4-il)oxi]tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 3,16 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,74 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 10,7, 1,8$ Hz, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,97 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,88-6,97 (m, 4H), 7,36 (ddd, $J = 8,7, 8,7, 6,4$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 2H). CLEM m/z 398,5 (M+1).

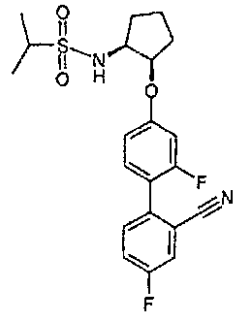
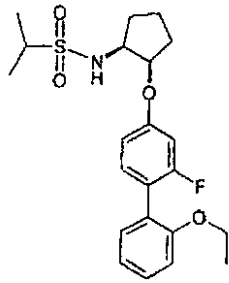
22		Ej. 2	N-[(3S,4S)-4-(4-pirimidin-5-ilfenoxi) tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,19 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 1H), 4,01 (dd, J = 10,7, 1,5 Hz, 1H), 4,19 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,23 (66, J = 10,7, 4,3 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,88 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,16 (s, 1H). CLEM m/z 364,5 (M+1).
23		Ej. 2	cis-N-[4-{[6-(5-cian-2-tienil)piridin-3-il]oxi} tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 1,36-1,39 (m, 6H), 3,18 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, J = 9,2, 8,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, J = 10,9, 1,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 8, 8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,9, 4,2 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,92 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 2,9, 0,5 Hz, 1H). CLEM m/z 394,0 (M+1).

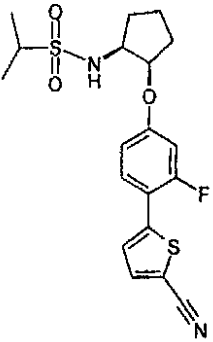
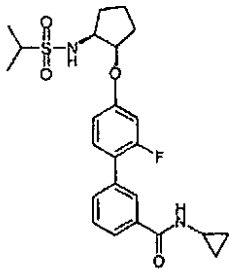
24	 (+/-)	Ej. 2	cis-N-{4-[4-(3-tienil)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 3,16 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 3,99 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 4,14-4,20 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,99 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,33-7,39 (m, 3H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2H). CLEM m/z 368,0 ($M+1$).
25		Ej. 6	N-[(1S,2R)-2-[(2'-etoxibifenil-4-il)oxi]ciclopentil]propan-2-sulfonamida	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, J = 7 Hz, 3H), 1,37 (t, J > 7,1 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,05 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,73 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,97 (d a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (ddd, J = 7,4, 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Hz, 2H). EM (IQPA) m/z 404,3 ($M+1$).

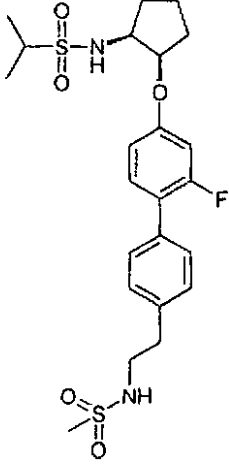
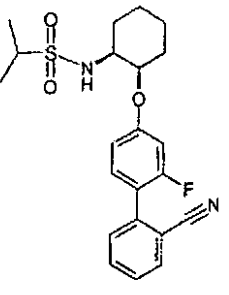
119

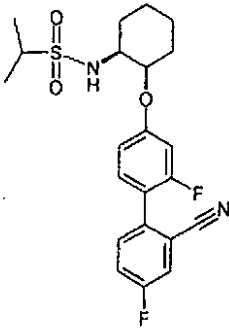
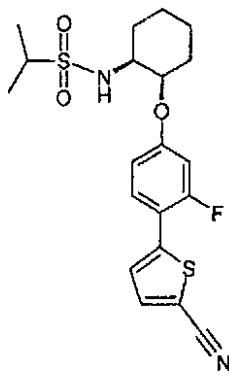
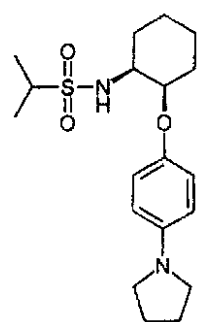
26		Ej. 6	N-[(1S,2R)-2-(bifenil-4-iloxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,68 (ddd, J = 4,5, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,56 (m, 2H). CLEM m/z 360,1 (M+1).
27		C	N-[(1S,2R)-2-(4-pirrolidin-1-ilfenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida	RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,82 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H). CLEM m/z 353 (M+1).

28		Ej. 6D	ácido 2-cian-4'- (((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2- [(isopropilsulfonyl) amino]ciclopentil) oxi)bifenil-4-carboxílico	RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,41 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,94- 2,05 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 3,17 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,62 (d, J $= 8,2$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J =$ $8,2, 1,8$ Hz, 1H), 8,48 (d, $J =$ $1,7$ Hz, 1H). CLEM m/z 429,1 ($M+1$).
29		B	N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((2- fluorobifenil-4- il)oxi]ciclopentil) propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,81-2,05 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (m, $J =$ $6,8$ Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,69 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,72 {dd, $J = 12,3,$ $2,5$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,7,$ $2,6$ Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,50- 7,53 (m, 2H). CLEM m/z 378,6 ($M+1$).

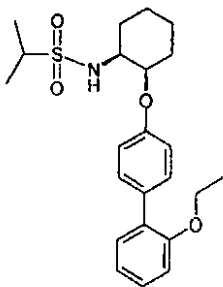
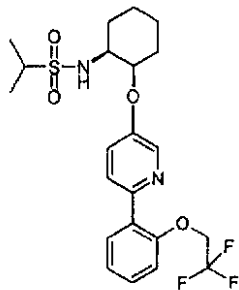
30		Ej. 2	N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((2'-cian-2,4'-difluorobifenil-4-il)oxi]ciclopentil}propan-2-sulfonamida	RMN ¹ H δ 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,63-1,72 (m, 1H), 1,80-2,07 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 3,16 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,63-4,68 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 11,7, 2,5 Hz, 1H), 6,81 (dd a, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 8,8, 8,0, 2,6 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H). CLEM <i>m/z</i> 418,7 (M-1).
31		B	N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((2'-etoxi-2-fluorobifenil-4-il)oxi]ciclopentil}propan-2-sulfonamida	RMN ¹ H δ 1,33 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,81-1,92 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,06 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,64-4,68 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (dd a, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8A, 8,4 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,2, 7,5, 1,8 Hz, 1H). CLEM <i>m/z</i> 422 (M+1).

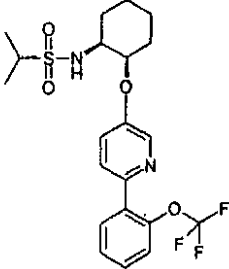
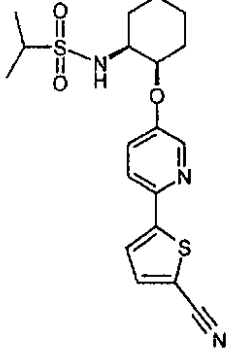
32		Ej. 6	N-((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[4-(5-cian-2-tienil)-3- fluorofenoxi] ciclopentil}propan-2-sulfonamida	RMN ¹ H δ 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,64-1,72 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 3H), 1,97-2,04 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,57 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 4,0, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 4,0, 1,0 Hz, 1H). CLEM m/z 407 (M-1).
33		B	N-ciclopropil-2'-fluoro-4'-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(isopropilsulfonil) amino]ciclopentil} oxi)bifenil-3-carboxamida	RMN ¹ H δ 0,65 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,81-2,04 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,63-4,67 (m, 2H), 6,30 (s a, 1H), 6,72 (dd, J = 12,2, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (dd a, J = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd a, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,70 (ddd, J = 7,7, 1,8, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H). CLEM m/z 461 (M+1).

34		Ej. 2	N-((1S,2R)-2-[(2-fluoro-4'-{2-[(metilsulfonyl)amino]etil}bifenil-4-il)oxi]ciclopentil]propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,63-1,71 (m, 1H), 1,82-2,04 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,16 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,46 (dt, J = 6,6, 6,6 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,25 (t a, J = 6,5 Hz, 1H), 4,64-4,67 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 12,2, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd a, J = 8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,8, 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 2H). CLEM m/z 499,0 (M+1).
35		Ej. 2	N-((1S,2R)-2-[(2'-cian-2-fluorobifenil-4-il)oxi]ciclohexil]propan-2-sulfonamida	^1H RMN δ 1,36-1,40 (m, 6H), 1,4-1,56 (m, 4H), 1,80-1,91 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,14 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,49 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 6,81 (66, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (66, J = 8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,65 (ddd, J = 7,7, 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d a, J = 7,5 Hz, 1H). CLEM m/z 415,3 (M-1).

36		Ej. 2	N-((1S,2R)-2-((2'-cian-2,4'-difluorobifenil-4-il)oxi)ciclohexil)propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,35-1,38 (m, 6H), 1,4-1,53 (m, 4H), 1,79-1,90 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 3,13 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 4,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 6,80 (dd, $J = 11,7, 2,4$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,5, 8,5$ Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H). CLEM m/z 433 (M-1).
37		Ej. 2	N-((1S,2R)-2-[4-(5-cian-2-tienil)-3-fluorofenoxi]ciclohexil)propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,4-1,58 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 3,13 (septuplete, $J = 6,8$ Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 4,42 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H), 7,34 (dd, $J = 4,0, 0,9$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 8,7, 8,7$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 4,0, 1,0$ Hz, 1H). CLEM m/z 423,5 (M+1).
38		C	N-[(1S,2R)-2-(4-pirrolidin-1-ilfenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,36 (m, 2H, asumido, oscurecido por grupos metilo), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 3H), 2,00 (m, 4H), 2,03 (m, 1H, asumido,

117

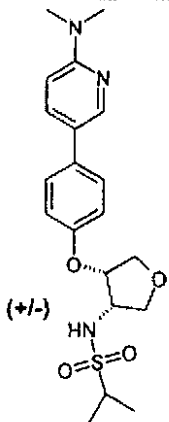
				oscurecido por señal de pirrolidina), 3,14 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,68 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,52 (d a, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H). CLEM m/z 366,7 (M+1).
39		Ej. 2	N-((1S,2R)-2-[(2'-etoxybifenil-4-il)oxi]ciclohexil)propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,36-1,39 (m, 9H), 1,36-1,58 (m, 4H, asumido, oscurecido por grupos metilo), 1,78-1,98 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,14 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,05 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 4,58 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,94-7,03 (m, 4H), 7,28 (ddd, J = 8,2, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,9 Hz, 2H). CLEM m/z 415,6 (M-1).
40		B	N-((1S,2R)-2-((6-[2-(2,2,2-trifluoroeto)oxi]fenil)piridin-3-ilo)oxi)ciclohexil)propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,36-1,39 (m, 6H), 1,4-1,57 (m, 4H, asumido, parcialmente oscurecido por señales de metilo), 1,81-1,97 (m, 3H), 2,10-2,18 (m, 1H), 3,14 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,36 (c, J = 8,2 Hz, 2H), 4,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,97 (d

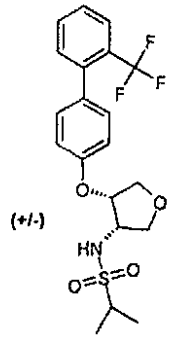
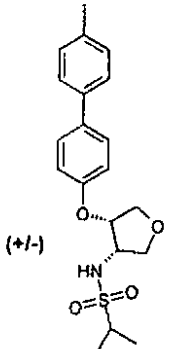
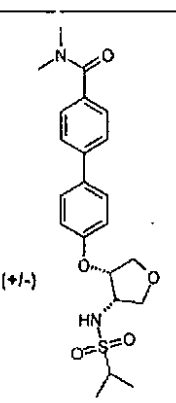
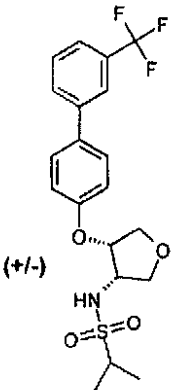
				a, J = 8,2 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 7,5, 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,36 (ddd, J = 8,2, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 3,0, 0,6 Hz, 1H). CLEM m/z 470,7 (M-1).
41		B	N-[(1S,2R)-2-({6-[2-(trifluoromethoxy)fenil]piridin-3-il}oxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,37 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,4-1,58 (m, 4H, asumido, parcialmente oscurecido por señales de metilo), 1,81-1,97 (m, 3H), 2,11-2,17 (m, 1H), 3,14 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,53 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,64 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,44 (dd, J = 3,0, 0,6 Hz, 1H). CLEM m/z 459 (M+1).
42		Ej. 2	N-[(1S,2R)-2-({6-[5-cian-2-tienil]piridin-3-il}oxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida	RMN ^1H δ 1,38 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,43-1,56 (m, 4H, asumido, parcialmente oscurecido por señal de agua), 1,82-1,90 (m, 3H), 2,06-2,12 (m, 1H), 3,15 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,44 (d, J = 9,5

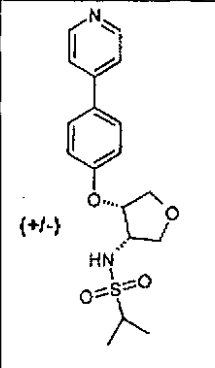
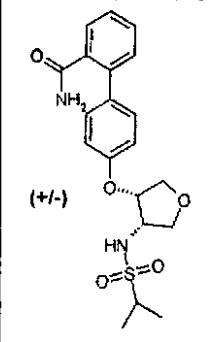
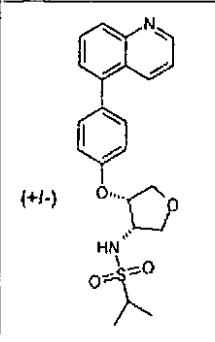
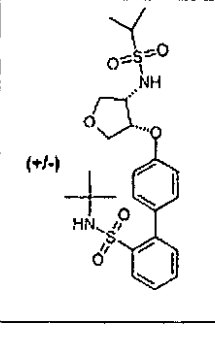
118

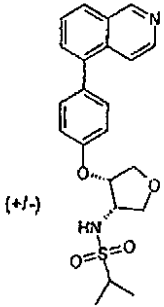
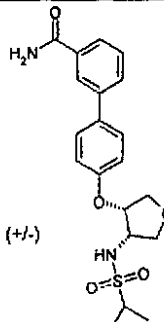
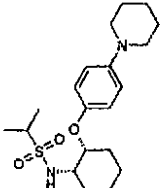
				Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 2,9, 0,6 Hz, 1H). CLEM m/z 406 (M+1).
--	--	--	--	--

TABLA 2

Ej. N°	Proc.	Estructura	Nombre IUPAC	Tiempo de Ret. (min)	Peso Mol. Calc.	Espec. de Masas: ión obs. m/z (M+1)
43	E		cis-N-[4-{4-[6-(dimetil-amino)-piridin-3-il]fenoxi}-tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	1,66 ^A	405,17	406,07

44	E		cis-N-[4-[[2'-(trifluoromethyl)-bifenil-4-yl]oxy]tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamida	3,43 ^A	429,12	430,03
45	E		cis-N-[4-[[4'-metilbifenil-4-yl]oxy]tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamida	3,43 ^A	375,15	376,05
46	E		cis-4'-((4-[(isopropil-sulfonyl)-amino]tetrahidrofuran-3-il)oksi)-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida	2,46 ^A	432,17	433,08
47	E		cis-N-[4-[[3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oksi]tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	3,53 ^A	429,12	430,06

48	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-pyridin-4-ylphenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamida	1,47 ^A	362,13	363,06
49	E		<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)biphenyl-2-carboxamida	2,20 ^A	404,14	405,04
50	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-quinolin-5-ylphenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamida	1,79 ^A	412,15	413,05
51	E		<i>cis</i> -N- <i>tert</i> -butyl-4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)biphenyl-2-sulfonamida	3,25 ^A	496,17	497,07

52	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-isoquinolin-5-ilfenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	1,78 ^A	412,15	413,04
53	E		<i>cis</i> -4'--([4-[(isopropilsulfonil)amino]tetrahidrofuran-3-il]oxi)bifenil-3-carboxamida	2,28 ^A	404,14	405,01
54	F		N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(4-ilfenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida	4,35 ^B	380,21	381,24

^AColumna: Waters Sunfire C₁₈ 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: TFA al 0,05% en agua; Fase móvil B: TFA al 0,05% en CH₃CN; Caudal 2,0 ml/min.

GRADIENTE:	
0 minutos	5% de B
4 minutos	95% de B
5 minutos	95% de B

5 ^BColumna: Waters Xterra C₁₈ 3,5 µm, 4,6 x 50 mm; Fase móvil A: NH₄OH al 0,1% en agua; Fase móvil B: NH₄OH al 0,1% en CH₃CN; Caudal 2,0 ml/min.

170

GRADIENTE:	
0 minutos	5% de B
5,83 minutos	95% de B
9,0 minutos	95% de B

Protocolos biológicos

Cultivo y mantenimiento de células ES

La línea celular ES murina E14, con una mutación dirigida en el gen Sox1 y un marcador neuroectodérmico que ofrece resistencia a G418 cuando se expresa el gen Sox1 (Stem Cell Sciences, West Mains Road, Edimburgo, Escocia EH9 3JQ) puede usarse en todos los experimentos. Las células ES pueden mantenerse indiferenciadas como se ha descrito anteriormente (Methods For The Isolation And Maintenance Of Murine Embryonic Stem Cells; Roach-M-L, McNeish-J-D, Methods in Molecular Biology, 185, 1-16 (2002)). En resumen, pueden cultivarse células ES en medios de cultivo de células madre que comprenden un medio de base de Knockout™ D-MEM (Invitrogen 5791 Van Allen Way, Carlsbad, CA Estados Unidos 92008), complementado con suero bovino fetal cualificado para ES al 15% (FBS) (Invitrogen), L-Glutamina 0,2 mM (Invitrogen), MEM aminoácidos no esenciales 0,1 mM (Invitrogen), Gentamicina (G418) 30 pg/ml (Invitrogen), ESGRO™ 1000 U/ml (CHEMICON International, Inc., 28820 Single Oak Drive, Temecula, CA 92590) y 2-mercaptoetanol 0,1 mM (Sigma, 3050 Spruce St., St. Louis, MO 63103). Después, las células ES pueden sembrarse en placas recubiertas de gelatina (BD Biosciences, 2350 Qume Drive, San Jose, CA 95131), en las que los medios se cambian diariamente y las células se disocian con Tripsina EDTA al

0,05% (Invitrogen) día sí día no.

Diferenciación Neuronal *In Vitro* de Células ES

Formación de cuerpos embrioides: Antes de la formación de cuerpos embrioides (EB) las células ES pueden privarse de FBS en Knockout Serum Replacement™ (KSR) (Invitrogen). Para formar EB, las células ES pueden disociarse en una suspensión de una sola célula, después, 3×10^6 células se siembran en placas de bacteriología (Nunc 4014) y se cultivan como un cultivo en suspensión en medio NeuroEB-I constituido por Knockout™ D-MEM (Invitrogen), complementado con KSR al 10% (Invitrogen), L-Glutamina 0,2 mM (Invitrogen), MEM aminoácidos no esenciales 0,1 mM (Invitrogen), Gentamicina 30 µg/ml (Invitrogen), ESGRO™, 1000 U/ml (CHEMICON International, Inc.), 2-mercaptoetanol 0,1 mM (Sigma) y Transferrina 150 ng/ml (Invitrogen). Después, las placas pueden ponerse en un agitador Stovall Belly Button™ en una incubadora de oxígeno atmosférico. Los medios pueden cambiarse el día 2 de la formación de EB con NeuroEB-I y el día 4 con NeuroEB-II (NeuroEB-I más mNoggin 1 µg/ml (R&D Systems, 614 McKinley Place N. E. Mineápolis, MN 55413).

Selección y expansión de precursores neuronales: El día 5 de la formación de EB, los EB pueden disociarse con Tripsina EDTA al 0,05% y 4×10^6 células/placa de 100 mm después sembrarse en placas de cultivo de tejidos recubiertas con laminina en medio NeuroEB-II-G418 que consistía en un medio de base de una mezcla 1:1 de D-MEM/F12 complementado con complementos N2 y Medio NeuroBasal complementado con complemento B27 y L-Glutamina 0,1 mM (todos de Invitrogen). Después, el medio de base puede complementarse con bFGF 10 ng/ml (Invitrogen), mNoggin 1 µg/ml, SHH-N

(ProSpecBio Rehovot Science Park, P.O. BOX 398, Rehovot 76103, Israel) 100 ng/ml, FGF-8b 100 ng/ml (R&D Systems), Laminina 1 μ g/ml y G418 200 μ g/ml (Invitrogen) para la selección de precursores neuronales que expresasen Sox-1. Después, las placas pueden ponerse en una incubadora que contiene oxígeno al 2% y mantenerse en estas condiciones. Durante el periodo de selección de 6 días, el medio NeuroEB-II debería cambiarse diariamente. El día 6, los focos de precursores neuronales supervivientes pueden disociarse después con Tripsina EDTA al 0,05% y las células sembrarse a una densidad de $1,5 \times 10^6$ células/100 mm de placa recubierta con Laminina en medio Neurol-G418. Después, las células pueden disociarse día sí día no para su expansión y prepararse para la crioconservación en el pase 3 ó 4. El medio de crioconservación contiene típicamente KSR al 50%, dimetilsulfóxido (DMSO) al 10% (Sigma) y medio Neurol-G418 al 40%. Las neuronas precursoras pueden crioconservarse a una concentración de 4×10^6 células/ml y 1 ml/criovial en un congelador de velocidad controlada durante una noche, y después transferirse a un congelador de ultrafrío o nitrógeno líquido para su almacenamiento a largo plazo.

Diferenciación neuronal: Precursores neuronales derivados de células ES crioconservados pueden descongelarse por el procedimiento de descongelación rápida en un baño de agua a 37°C. Después, las células se transfieren desde el criovial a una placa de cultivo de tejidos recubierta con laminina de 100 mm que ya contiene Neurol-G418 que se ha equilibrado en una incubadora con oxígeno al 2 por ciento. Los medios se cambian con Neurol-G418 recién preparado al día siguiente. Las células pueden disociarse día sí día no como se ha descrito anteriormente para su expansión para

generar células suficientes para sembrar para la exploración. Para la exploración, las células se siembran en placas de cultivo de tejidos recubiertas con poli-d-lisina de 384 pocillos (BD Biosciences) mediante el SelecT® automático (The Automation Partnership York Way, Royston, Hertfordshire SG8 5WY Reino Unido) a una densidad celular de 6 K células/pocillo en medio de diferenciación NeuroIII que contiene una proporción 4:1 del Medio NeuroBasal/B27:D-MEM/F12/N2 complementado con AMPc 1 μ M (Sigma), Ácido ascórbico 200 μ M (Sigma), Laminina 1 μ g/ml (Invitrogen) y BDNF 10 ng/ml (R&D Systems, 614 McKinley Place N. E. Mineápolis, MN 55413).

Después, las placas se pusieron en una incubadora con oxígeno al 2 por ciento y se permitió que completaran el proceso de diferenciación durante 7 días. Después, las células podían usarse durante un periodo de 5 días para la exploración de alto rendimiento.

Ensayos *in vitro*

Procedimiento para exploración FLIPR en células ES con AMPA

El día del ensayo, el ensayo FLIPR puede realizarse usando los procedimientos siguientes:

Tampón de ensayo:

Compuesto	g/l	PM	[concentración]
NaCl	8,47	58,44	145 mM
Glucosa	1,8	180,2	10 mM
KCl	0,37	74,56	5 mM
MgSO ₄	1 ml solución madre 1M	246,48	1 mM
HEPES	2,38	238,3	10 mM
CaCl ₂	2 ml solución madre 1M	110,99	2 mM

- El pH puede ajustarse a 7,4 con NaOH 1 M. Preparar una solución madre 2 mM (aprox.) de colorante Fluo-4 AM (Invitrogen) en DMSO —22 μ l DMSO por vial de 50 μ g (440 μ l por vial de 1 mg). Preparar una solución de trabajo 1 mM (aprox.) de Fluo-4 AM, PA por adición de 22 μ l de ácido plurónico al 20% (PA)
- 5 (Invitrogen) en DMSO a cada vial de 50 μ g (440 μ l por vial de 1 mg). Preparar una solución madre de Probenecid 250 mM (Sigma). Preparar medio de incubación colorante 4 μ M (aprox.) por adición del contenido de 2 viales de 50 μ g por 11 ml de DMEM con alto contenido en glucosa sin glutamina (220 ml de DMEM por vial de 1 mg). Añadir 110 μ L de solución madre de probenecid por
- 10 11 ml de medio (concentración final 2,5 mM). Pueden usarse concentraciones de colorante que varían de colorante 2 μ M a 8 μ M sin alterar la farmacología agonista o potenciadora. Añadir probenecid al tampón de ensayo usado para el lavado de células (pero no para la preparación de fármaco) a 110 μ l de solución madre de probenecid por 11 ml de tampón.
- 15 Retirar el medio de cultivo de placas de células mediante una sacudida rápida. Añadir 50 μ l/pocillo de solución de colorante. Incubar 1 hora a 37°C y CO₂ al 5%. Retirar la solución de colorante y lavar 3 veces con tampón de ensayo + probenecid (100 μ l de solución madre de probenecid por 10 ml de tampón), dejando 30 μ l/pocillo de tampón de ensayo. Esperar al menos 10-15
- 20 minutos. Pueden realizarse adiciones de exposición de agonista y compuesto con el FLIPR (Molecular Devices, 1311 Orleans Ave, Sunnyvale, CA 94089). La primera adición es para compuestos de ensayo, que se añaden como 15 μ l de una concentración 4X. La segunda adición es de 15 μ l de una concentración 4X de agonista o agente de exposición. Esto consigue una concentración 1X de
- 25 todos los compuestos sólo después de la segunda adición. Los compuestos se

tratan previamente al menos 5 minutos antes de la adición de agonista.

Se recogen varias imágenes basales con el FLIPR antes de la adición de compuesto, y se recogen imágenes durante al menos un minuto después de la adición de compuesto. Los resultados se analizan restando el valor de fluorescencia mínimo de FLIPR después de la adición de agonista o compuesto del valor de fluorescencia máximo de la respuesta de FLIPR después de la adición de agonista para obtener el cambio en la fluorescencia. El cambio en la fluorescencia (URF, unidades relativas de fluorescencia) se analiza después usando algoritmos de ajuste de curvas convencionales. El control negativo se define por la exposición a AMPA solamente, y el control positivo se define por la exposición a AMPA más una concentración máxima de ciclotiazida (10 uM o 32 uM).

Los compuestos se suministran como soluciones madre en DMSO o como polvos. Los polvos se solubilizan en DMSO. Después, los compuestos se añaden al tampón de fármaco de ensayo como 40 µl máximo [concentración] (4X la concentración máxima de exploración). La exposición a agonista convencional para este ensayo es AMPA 32 µM.

Los valores de CE₅₀ de los compuestos de la invención son preferentemente de 10 micromolar o menos, más preferentemente de 1 micromolar o menos, aún más preferentemente de 100 nanomolar o menos. Los datos para compuestos específicos de la invención se proporcionan a continuación en la Tabla 3.

Tabla 3

Ej. N°	CE ₅₀ de ensayo de potenciador AMPA (µM)
--------	---

Ej. N°	CE ₅₀ de ensayo de potenciador AMPA (μM)
1	3,33*
2	1,36*
3	0,0217
4	1,79*
5	0,535
6	1,54*
7	0,157
8	2,91
9	6,15*
10	1,16*
11	0,689
12	1,10
13	5,28
14	2,32
15	2,88
16	<0,010
17	0,405*
18	1,18

Ej. N°	CE ₅₀ de ensayo de potenciador AMPA (μM)
19	0,248
20	0,729
21	0,239
22	0,861
23	2,58*
24	0,523
25	2,96*
26	1,12*
27	0,857*
28	0,651*
29	0,521
30	0,349
31	0,327
32	1,40
33	0,623*
34	3,22
35	0,525
36	1,61

J25

Ej. N°	CE ₅₀ de ensayo de potenciador AMPA (μM)
37	1,72
38	0,327
39	1,42*
40	0,148
41	0,331
42	2,78
43	4,48*
44	2,70*
45	2,55*
46	6,76
47	3,82*
48	0,626*
49	1,41
50	0,452*
51	2,09
52	1,25*
53	1,11
54	0,503

*** El valor representa la media geométrica de 2-5 determinaciones de la CE₅₀**

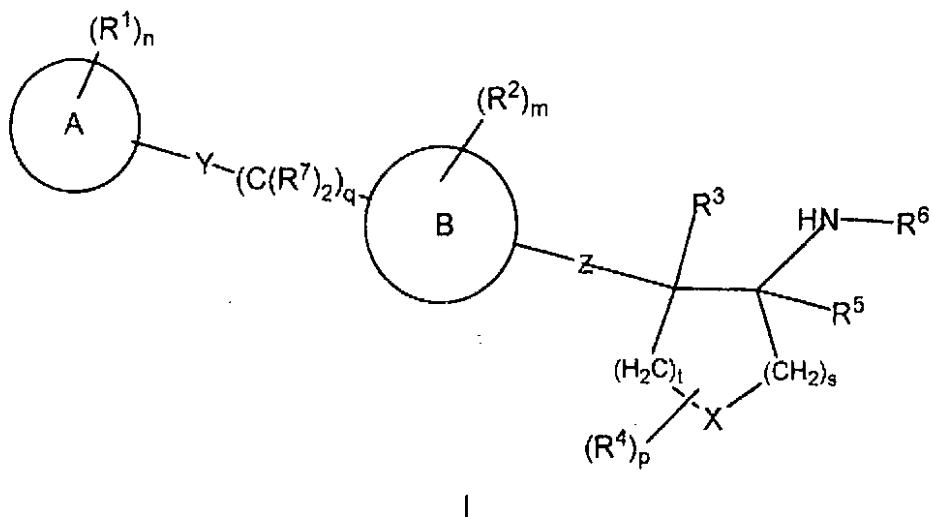
Cuando introducen elementos de la presente invención o la realización o
5 realizaciones ejemplares de la misma, los artículos “un”, “uno/a”, “el/la” y
“dicho/a” pretenden significar que hay uno o más elementos. Las expresiones
“que comprende”, “que incluye” y “que tiene” pretenden ser inclusivas y
significar que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos
enumerados. Aunque la presente invención se ha descrito con respecto a
10 realizaciones específicas, los detalles de las presentes realizaciones no deben
interpretarse como limitantes de la invención, cuyo alcance está definido por las
reivindicaciones adjuntas.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

5

1. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que cada R^1 , cada R^2 y cada R^7 se selecciona independientemente
 10 entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{NR}^8)-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{CO})-\text{OR}^8$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-(\text{NR}^8)-\text{SO}_2-\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_w\text{R}^8$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^8)_2$, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_9), heterocicloalquilo (C_1-C_9) y cicloalquilo (C_3-C_{10}); en los que cada uno de dichos alquilo (C_1-C_6), arilo
 15 (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_9), heterocicloalquilo (C_1-C_9) o cicloalquilo (C_3-C_{10}) está opcionalmente sustituido independientemente con uno, dos, tres o cuatro R^9 ;

w es 0, 1 ó 2;

m es cero, uno, dos o tres;

n es cero, uno, dos o tres;

p es cero, uno, dos o tres;

q es cero, uno, dos o tres;

5 s es uno y t es uno; o uno de s o t es uno y el otro de s o t es dos;

R^3 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

cada R^4 se selecciona independientemente entre hidrógeno o alquilo (C_1-C_6); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro halógenos, -CN, o -OR⁹;

10 o dos grupos R^4 sobre el mismo átomo de carbono pueden tomarse juntos para formar un radical oxo (=O) o un espirocicloalquilo (C_3-C_6);

R^5 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

R^6 es alquil (C_1-C_6)-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-(alquil (C_1-C_6))-SO₂-, cicloalquil (C_3-C_{10})-SO₂- o [alquil (C_1-C_6)]₂N-SO₂-; donde dichos restos alquilo (C_1-C_6) de dicho [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)- y [alquil (C_1-C_6)]₂N-SO₂- pueden tomarse opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico de cuatro a seis miembros;

R^8 se selecciona independientemente entre el grupo constituido por hidrógeno, alquilo (C_1-C_6), arilo (C_6-C_{10}), heteroarilo (C_1-C_9), heterocicloalquilo (C_1-C_9) y cicloalquilo (C_3-C_{10}); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, halo, -CN, perfluoroalquilo (C_1-C_6), hidroxilo, amino, alquilamino (C_1-C_6), [alquil (C_1-C_6)]₂amino, alcoxi (C_1-C_6), perfluoroalcoxi (C_1-C_6), HO-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C_1-
25 C_6)-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C_1-C_6)-(NH)-(C=O)-, [alquil (C_1-C_6)]₂N-(C=O)-,

- alquil (C₁-C₆)-(C=O)-O-(H(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-NH-, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-[N(alquil (C₁-C₆))]-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-NH-, alquil (C₁-C₆)-SO₂-[N(alquil (C₁-C₆))]-, H₂N-SO₂-, [alquil (C₁-C₆)]-NH-SO₂- y [alquil (C₁-C₆)]₂N-SO₂-; en los que dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente
- 5 sustituido adicionalmente con un opcionalmente sustituido arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), heterocicloalquilo (C₁-C₉) o cicloalquilo (C₃-C₁₀); en los que dichos sustituyentes opcionales pueden seleccionarse independientemente entre uno, dos, tres o cuatro radicales seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y amino; en los
- 10 que cada uno de dichos sustituyentes R⁸ arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), heterocicloalquilo (C₁-C₉) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro radicales seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y amino;
- 15 cada R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, -(C-O)R¹⁰, -O-(C=O)-R¹⁰, -(NR¹⁰)-(C=O)-R¹⁰, -(C-O)-OR¹⁰, -(C=O)-N(R¹⁰)₂, -OR¹⁰, -O-(C=O)-OR¹⁰, -O-(C=O)-N(R¹⁰)₂, -NO₂, -N(R¹⁰)₂, -(NR¹⁰)-SO₂-R¹⁰, -S(O)_wR¹⁰, -SO₂-N(R¹⁰)₂;
- R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo constituido por
- 20 hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), heterocicloalquilo (C₁-C₉) y cicloalquilo (C₃-C₁₀); en el que dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, halo, -CN, perfluoroalquilo (C₁-C₆), hidroxi, amino, alquilamino (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂amino, alcoxi (C₁-C₆),
- 25 perfluoroalcoxi (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C₁-

$C_6)-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, alquil $(C_1-C_6)-(NH)-(C=O)-$, [alquil $(C_1-C_6)]_2N-(C=O)-$,
 alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-O-$, $H(C=O)-NH-$, alquil $(C_1-C_6)-(C=O)-NH-$, alquil $(C_1-C_6)-$
 $(C=O)-[N(\text{alquil } (C_1-C_6))]-$, alquil $(C_1-C_6)-SO_2-$, alquil $(C_1-C_6)-SO_2-NH-$, alquil
 5 $(C_1-C_6)-SO_2-[N(\text{alquilo } (C_1-C_6))]-$, H_2N-SO_2- , [alquil $(C_1-C_6)]-NH-SO_2-$ y [alquil
 $(C_1-C_6)]_2N-SO_2-$; en los que dicho alquilo (C_1-C_6) también puede estar
 opcionalmente sustituido adicionalmente con un arilo (C_6-C_{10}) , heteroarilo $(C_1-$
 $C_9)$, heterocicloalquilo (C_1-C_9) o cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido;
 en los que dichos sustituyentes opcionales pueden seleccionarse
 independientemente entre uno, dos, tres o cuatro radicales seleccionados
 10 independientemente entre halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, alquilo (C_1-C_3) , alcoxi
 (C_1-C_3) y amino; en los que cada uno de dichos sustituyentes R^{10} arilo (C_6-C_{10}) ,
 heteroarilo (C_1-C_9) , heterocicloalquilo (C_1-C_9) o cicloalquilo (C_3-C_{10}) puede estar
 opcionalmente sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro radicales
 seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, alquilo
 15 (C_1-C_3) , alcoxi (C_1-C_3) y amino;

R^{11} es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6) ;

el anillo "A" es arilo (C_6-C_{10}) , heteroarilo (C_1-C_9) , cicloalquilo (C_4-C_{10}) o
 heterocicloalquilo (C_1-C_9) ; en los que dos de dichos sustituyentes R^1 sobre
 dicho cicloalquilo (C_4-C_{10}) y heterocicloalquilo (C_1-C_9) pueden estar unidos
 20 opcionalmente al mismo átomo de carbono y pueden tomarse opcionalmente
 juntos para que sean oxo;

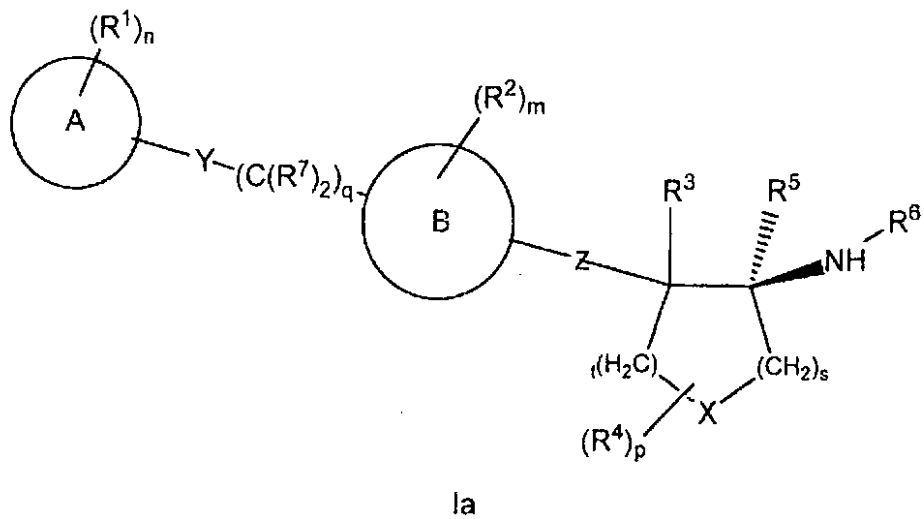
el anillo "B" es arilo (C_6-C_{10}) , heteroarilo (C_1-C_9) , cicloalquilo (C_4-C_{10}) o
 heterocicloalquilo (C_1-C_9) ;

"X" es $-O-$ o $>C(R^4)_2$;

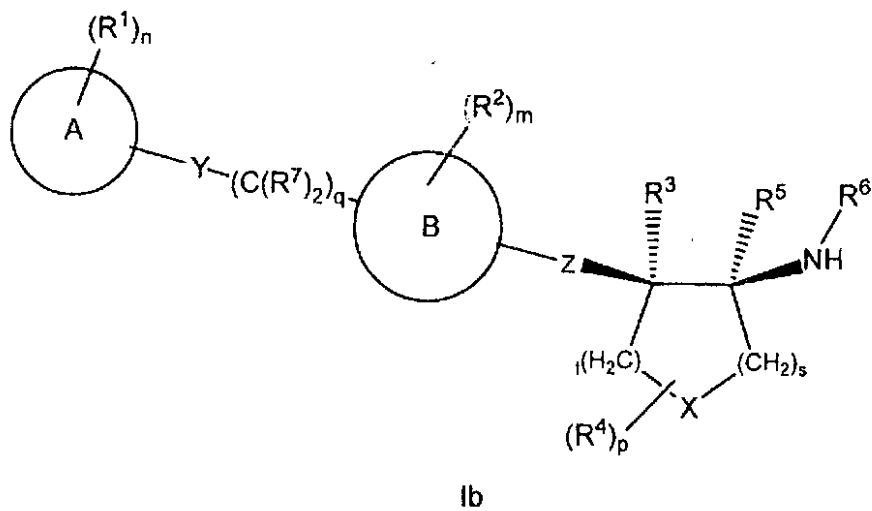
25 "Y" está ausente o es $>NR^{11}$, $-(NR^{11})-(C=O)-$, $>C=O$, $-O-$ o $>C(R^7)_2$; y

"Z" es -O-, -S-, -(S=O)- o -(SO₂)-.

2. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto tiene la regioquímica de la
- 5 Fórmula:



3. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que dicho compuesto tiene la estereoquímica de la
- 10 Fórmula:



4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que "Z" es -O-.
5. Un compuesto de acuerdo con las cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es -O-.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo "A" es fenilo; n es cero, uno o dos; R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂ y alquilo (C₁-C₆); en los que dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁹.
7. El compuesto de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo "A" es heteroarilo (C₁-C₉); n es cero, uno o dos; y en el que R¹ se selecciona entre el grupo constituido por hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-N(R⁸)₂, -OR⁸, -O-(C=O)-OR⁸, -O-(C=O)-N(R⁸)₂, -NO₂, -N(R⁸)₂, -(NR⁸)-SO₂-R⁸, -S(O)_wR⁸, -SO₂-N(R⁸)₂ y alquilo (C₁-C₆); en los que dicho alquilo (C₁-C₆) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R⁹.

128

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo "B" es fenilo; n es cero o uno; R^2 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$ y alquilo (C_1-C_6); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 .
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno.
10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que q es cero.
- 15 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que Y está ausente.
12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^6 es alquil (C_1-C_5)-(C=O)-.
- 20 13. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es:
- 25 [(3S,4S)-4-(2'-cian-bifenil-4-iloxi)-tetrahydro-furan-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;

- [(3*S*,4*S*)-4-(2'-cian-4'-fluoro-bifenil-4-iloxi)-tetrahydro-furan-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- [(3*S*,4*S*)-4-(2',4'-difluoro-bifenil-4-iloxi)-tetrahydro-furan-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- 5 {(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cian-tiofen-2-il)-fenoxi]-tetrahydro-furan-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- {(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-cian-tiofen-2-il)-3-fluoro-fenoxi]-ciclopentil}-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- {(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-cian-tiofen-2-il)-fenoxi]-ciclopentil}-amida del ácido
- 10 propan-2-sulfónico;
- {(1*S*,2*R*)-2-[3-fluoro-4-(2-metanosulfonilamino-etil)-fenoxi]-ciclopentil}-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- {(3*S*,4*S*)-4-[5-(2-cian-fenil)-piridin-2-iloxi]-tetrahydro-furan-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;
- 15 {(1*S*,2*R*)-2-[6-(2-cian-4-fluoro-fenil)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-amida del ácido propan-2-sulfónico; o
- {(1*S*,2*R*)-2-[6-(5-cian-tiofen-2-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-amida del ácido propan-2-sulfónico.

- 20 14. Un procedimiento para el tratamiento o prevención en un mamífero de una afección seleccionada entre el grupo constituido por trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos, ictus, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión neuronal hipoglucémica, demencia, enfermedad de Alzheimer, Corea de
- 25 Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión ocular, retinopatía, trastornos

cognitivos, enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad incluyendo temblores, epilepsia, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias, retirada de sustancias, psicosis, esquizofrenia, ansiedad, trastornos
5 del humor, neuralgia trigeminal, pérdida de audición, acúfenos, degeneración macular del ojo, vómitos, edema cerebral, dolor, discinesia tardía, trastornos del sueño, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, trastorno de déficit de atención y trastorno de la conducta, que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente
10 aceptable del mismo, al mamífero.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

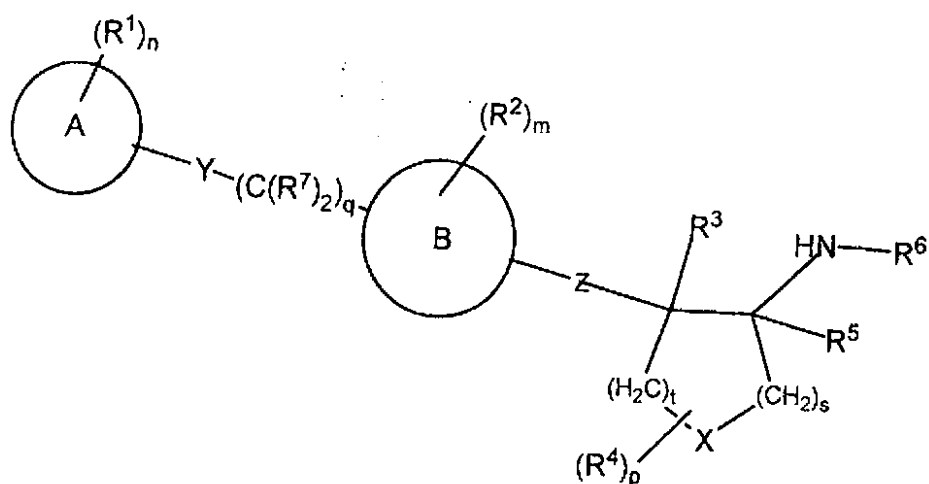
15

SULFONAMIDAS HETEROCÍCLICAS. USOS Y COMPOSICIONES
FARMACÉUTICAS DE LAS MISMAS

Resumen

5

La invención se refiere a una clase de compuestos, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, que tienen la estructura de fórmula I:



10

Fórmula I

como se ha definido en la memoria descriptiva. La invención también se refiere a composiciones que contienen y usos de los compuestos de fórmula I.

PATENT COOPERATION TREATY

130

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.
PCT/IB2010/052827

International filing date (day/month/year)
22.06.2010

Priority date (day/month/year)
26.06.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

INV. C07D213/65 C07D307/22 C07D307/42 C07D333/38 C07D405/12 C07D409/12 C07D409/14 C07D295/096
C07C311/07 A61K31/341 A61K31/381 A61K31/402 A61K31/443 A61K31/4453 A61K31/4709 A61K31/4725

Applicant
PFIZER INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Moriggi, J

Telephone No. +49 89 2399-2692



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2010/052827

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/IB2010/052827

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement		
Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-15</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)
and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Item V.

Claim 14 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1 (iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment. Nevertheless, claim 14 is dealt with in the present written opinion.

1. Reference

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2007/090840

D2: EP 1 101 755

D3: US 2003/0073708

2. Novelty

Document D1 discloses compounds of formula (I) that differ from the compounds of formula I of current claim 1 through the absence of group Z.

Document D2 discloses compound 64 that differs from the compounds of formula I of current claim 1 through the presence of a carboxylic acid. In the corresponding compounds of the present application, when a substituent R¹⁰ is a phenyl (i.e. a C₆ aryl), it can not bear such a carboxylic acid moiety.

Document D3 discloses compounds 612 and 613 that differ from the compounds of formula I of current claim 1 through the nature of group Z, which is nitrogen in D3 but can only be O, S, S(O) or SO₂ in the present application.

No compounds falling within formula I of current claim 1 could be retrieved from the available prior art. The present application appears to be novel in the sense of Article 33(2) PCT.

3. Inventive Step

Document D1, which can be regarded as the closest prior art to the present application, discloses 3-(2-propylsulfonylamino)tetrahydrofuran derivatives useful for the treatment of schizophrenia. As previously mentioned, the compounds of formula I of the present application differ from the compounds of D1 through the presence of

group Z between the ring bearing group X and ring B.

Thus, the problem to be solved by the present application could be regarded as the provision of further 3-(2-propylsulfonylamino)tetrahydrofuran derivatives useful for the treatment of schizophrenia.

The biological results provided in Table 3 of the present application seem to indicate that at least some of the compounds according to formula I actually solve the aforementioned technical problem.

In addition, nothing in the prior art would have prompted the person skilled in the art to introduce the spacing group Z between the ring bearing group X and ring B.

It is however reminded that the breadth of the claims should be such that it represents a reasonable generalisation of the disclosed examples and be especially such that every compound falling within the scope of the claims actually provides a solution to the problem underlying the invention. A quick glance at the exemplified and tested compounds of formula I reveals that they all have the following characteristics:

-Y-(C(R⁷)₂)_q- is a bond,

Z is oxygen,

B is phenyl or pyridine,

R⁴ is hydrogen, and

R⁶ is -SO₂Pr

If those characteristics are essential to the specific activity profile on which the acknowledgement of an inventive step is based, the claims should be restricted accordingly. Thus, the applicant should justify the breadth of the claims and in particular insure that the claims cover only compounds which actually exhibit the claimed physiological activity. In fact, the person skilled in the art who judges inventive to modify the link between ring B and the the ring bearing group X (i.e. from a single bond in D1 to the current group Z of the present application, Z being O, S, S(O) or SO₂) would also consider equally inventive within claim 1 for example to replace the bond -Y-(C(R⁷)₂)_q- found in all the exemplified compounds of the present application with any other numerous structural variations that -Y-(C(R⁷)₂)_q- could take but are not exemplified.

For the time being, bearing in mind the exemplified compounds and in the absence of a justification of the scope of current claim 1, an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT cannot be acknowledged.

135

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2010/052827

Item VI.

The documents designated with the letters P, Y in the international search report could become relevant at a later stage if it turns out that the present application does not enjoy the claimed priority date.

136

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
---------------------	---

Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
-----------------------------------	---

Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
---	---

Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
--------------------------	--

End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
--------------------------------	---

Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003
---	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference PC33867A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/IB2010/052827	International filing date (day/month/year) 22/06/2010	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 26/06/2009
Applicant PFIZER INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/052827

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D213/65 C07D307/22 C07D307/42 C07D333/38 C07D405/12
C07D409/12 C07D409/14 C07D295/096 C07C311/07 A61K31/341
A61K31/381 A61K31/402 A61K31/443 A61K31/4453 A61K31/4709

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/090840 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; THEWLIS KEVIN MICHAEL [GB]; WARD SIMON EDWARD [G] 16 August 2007 (2007-08-16) page 1, line 24 - page 2, line 28; claims 1,4,6,7,12,13; compounds 1-12	1-15
A	EP 1 101 755 A1 (TEIJIN LTD [JP]) 23 May 2001 (2001-05-23) page 14; compound 64	1-15
A	US 2003/073708 A1 (CASTELHANO ARLINDO L [US] ET AL) 17 April 2003 (2003-04-17) page 57; compounds 612, 613	1-15
Y,P	WO 2009/092713 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; THEWLIS KEVIN MICHAEL [GB]; WARD SIMON E [GB]) 30 July 2009 (2009-07-30) page 1, line 3 - line 4; claim 1	1-15
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 December 2010

Date of mailing of the international search report

10/12/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Moriggi, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2010/052827

139

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y,P	WO 2010/041162 A1 (PFIZER [US]; ESTEP KIMBERLY GAIL [US]; O'DONNELL CHRISTOPHER JOHN [US]) 15 April 2010 (2010-04-15) page 1, line 13 - page 2, line 11; claim 1	1-15
Y,P	WO 2010/038167 A1 (PFIZER [US]; ESTEP KIMBERLY GAIL [US]; FLIRI ANTON F J [US]; GALLASCHU) 8 April 2010 (2010-04-08) page 1, line 13 - page 2, line 11; claim 1	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2010/052827

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007090840	A1	16-08-2007	EP 1981865 A1	22-10-2008
			JP 2010517926 T	27-05-2010
			US 2009221643 A1	03-09-2009
EP 1101755	A1	23-05-2001	AT 278661 T	15-10-2004
			AU 750670 B2	25-07-2002
			AU 4800499 A	14-02-2000
			CA 2337098 A1	03-02-2000
			CN 1319086 A	24-10-2001
			DE 69920923 D1	11-11-2004
			DE 69920923 T2	20-10-2005
			ES 2230864 T3	01-05-2005
			WO 0005198 A1	03-02-2000
			PT 1101755 E	28-02-2005
			US 6649656 B1	18-11-2003
US 2003073708	A1	17-04-2003	NONE	
WO 2009092713	A1	30-07-2009	NONE	
WO 2010041162	A1	15-04-2010	NONE	
WO 2010038167	A1	08-04-2010	NONE	



No. 11-177208- -00000-0000

Fecha: 2011-12-22 17:31:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 140

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐