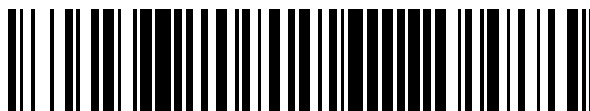


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 517 267**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2010** **E 10732448 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 2445883**

54 Título: **Sulfonamidas heterocíclicas, usos y composiciones farmacéuticas de las mismas**

30 Prioridad:

26.06.2009 US 220625 P

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

03.11.2014

73 Titular/es:

**PFIZER INC. (100.0%)
235 East 42nd Street
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**FLIRI, ANTON FRANZ JOSEPH;
GALLASCHUN, RANDALL JAMES;
O'DONNELL, CHRISTOPHER JOHN;
SCHWARZ, JACOB BRADLEY y
SEGELSTEIN, BARBARA EILEEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 517 267 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sulfonamidas heterocíclicas, usos y composiciones farmacéuticas de las mismas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una clase novedosa de compuestos que tienen la estructura de fórmula I según se define en el presente documento y a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente divulgación también comprende procedimientos de tratamiento de un sujeto por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo al sujeto. Estos compuestos son útiles para las afecciones divulgadas en el presente documento. La presente divulgación comprende además procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I e intermedios correspondientes.

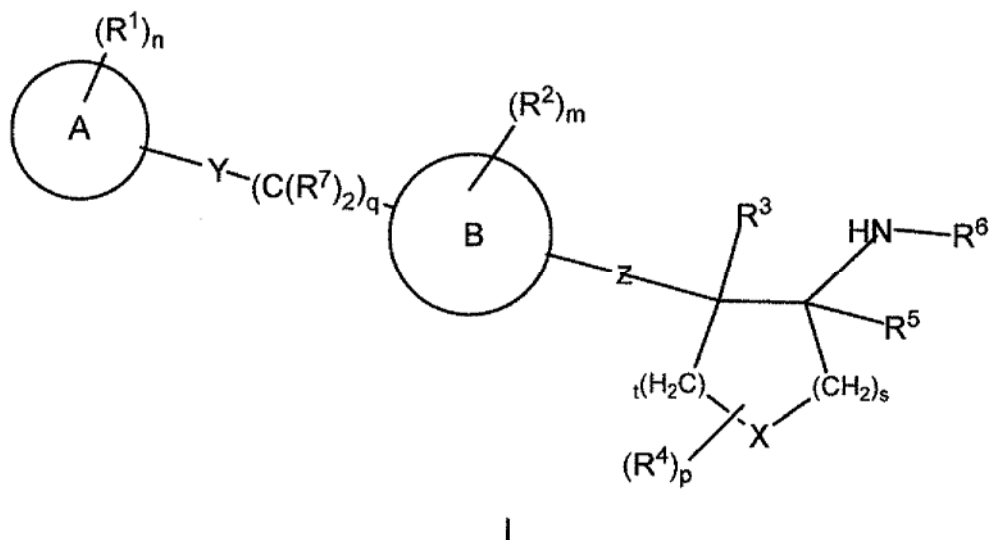
Antecedentes de la invención

15 El neurotransmisor excitador principal en el sistema nervioso central de mamíferos (SNC) es el aminoácido glutamato cuya señal de transducción está mediada bien por receptores de glutamato (GluR) ionotrópicos o bien por receptores de glutamato metabotrópicos. Los receptores de glutamato ionotrópicos (iGluR) están compuestos por tres subtipos diferenciados por sus respuestas únicas a los tres agonistas selectivos de iGluR ácido α -amino-3-hidroxi-5-metiloxazol-4-propiónico (AMPA), *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y kainato (Parsons, C. G., Danysz, W. y Lodge, D. (2002), en: *Ionotropic Glutamate Receptors as Therapeutic Targets* (Danysz, W., Lodge, D. y Parsons, C. G. eds), págs. 1-30, F. P. Graham Publishing Co., Tennessee). Los receptores de AMPA, homo- o heterotetrámeros proteicos compuestos por cualquier combinación de cuatro subunidades monoméricas de aproximadamente 900 aminoácidos, codificada cada una por un gen diferente (GluA1-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 transmisiones sinápticas excitadoras en el cerebro de los mamíferos 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 heterotetraméricas, dos formas de corte y empalme para cada uno de los cuatro monómeros de iGluR y la edición del ARN de las subunidades de receptores 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 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).

Compuestos que actúan como moduladores de receptores de AMPA se desvelan, porejemplo, en los documentos WO2007/090840, WO2009/092713, WO2010/041162 y WO2010/038167.

35 Sumario de la invención

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



40 en la que cada R^1 , cada R^2 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 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 R^9 ;

w es 0, 1 o 2;

m es cero, uno, dos o tres;

n es cero, uno, dos o tres;

p es cero, uno, dos o tres;

5 q es cero;

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

R³ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, o alquilo (C₁-C₆); en los que dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro halógenos, -CN o -OR⁹;

10 o dos grupos R⁴ en el mismo átomo de carbono pueden tomarse juntos para formar un radical oxo (=O) o un espirocicloalquilo (C₃-C₆);

R⁵ es hidrógeno, o alquilo (C₁-C₆);

R⁶ es alquil (C₁-C₅)-SO₂;

15 cada R⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), heterocicloalquilo (C₁-C₉) y cicloalquilo (C₃-C₁₀); en los que dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, halo, -CN, perfluoroalquilo (C₁-C₆), hidroxilo, amino, alquilamino (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂amino, alcoxi (C₁-C₆), perfluoroalcoxi (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(NH)-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]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 sustituido adicionalmente con un arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), heterocicloalquilo (C₁-C₉) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido; en los que dichos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos 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 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;

20 cada R⁹ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 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 y -SO₂-N(R¹⁰)₂;

25 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), heterocicloalquilo (C₁-C₉) y cicloalquilo (C₃-C₁₀); en los que dicho alquilo (C₁-C₆) puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidrógeno, halo, -CN, perfluoroalquilo (C₁-C₆), hidroxilo, amino, alquilamino (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)]₂amino, alcoxi (C₁-C₆), perfluoroalcoxi (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(NH)-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)]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) también puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con un arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-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;

R¹¹ es hidrógeno o alquilo (C₁-C₆);

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

"Z" es -O-.

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

Los sustituyentes mono- y poliinsaturados, un denominado alqueno, tiene de 2 a 6 átomos de carbono. El grupo alqueno 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 alqueno que contienen triples enlaces, un denominado grupo alquino, 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 alqueno insaturado incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares. Los ejemplos de alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, 3,3-dimetilbutinilo y similares.

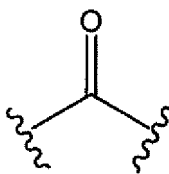
En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, etc.) se indica por el sufijo " C_x-C_y " en el que x es el mínimo e y es el máximo número de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "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.

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 no limitado a, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo y similares.

El término "hidroxi" o "hidroxilo" se refiere a -OH. Cuando se usa junto 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 hidroxi. Los compuestos que tienen un carbono al que están unidos uno o más sustituyentes hidroxi incluyen, por ejemplo, alcoholes, enoles y fenol.

El término "ciano" (también denominado "nitrilo") significa -CN, que también puede representarse como -C=N.

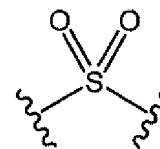
El término "carbonilo" significa -C(O)-, >C=O, -(C=O)- y también puede representarse como:



El término "amino" se refiere a -NH₂.

El término "oxo" se refiere a =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 -S(O)₂-, que también puede representarse como:

Por lo tanto, por ejemplo, "alquil-sulfonil-alquilo" se refiere a alquil-S(O)₂-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, policíclicos, espirocíclicos o condensados policíclicos, puenteados, saturados o insaturados (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 anillos condensados (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 o 10 átomos de carbono en el anillo o anillos. Más preferentemente, el grupo arilo tiene 6 o 10 átomos de carbono en el anillo o anillos. Lo 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 (C_6-C_{10})" significa radicales aromáticos que contienen de 6 a 10 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, antraceno, 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 anillos condensados 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 de 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 de anillo incluyendo de uno a cuatro heteroátomos. Más preferentemente, el grupo heteroarilo tiene de 5 a 8 átomos en de anillo incluyendo uno, dos o tres heteroátomos. Lo más preferentemente, el grupo heteroarilo tiene de 6 a 8 átomos de anillo, incluyendo uno o dos heteroátomos. Por ejemplo, como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo (C₁-C₉)" significa radicales aromáticos que contienen al menos un heteroátomo de 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 no aromático saturado o insaturado, monocíclico, puenteado, policíclico, espirocíclico o policíclico condensado que incluye 1 o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, S y N. Uno o más de dichos anillos de dicho grupo heterocíclico puenteado, policíclico o condensado pueden no contener heteroátomos. Los ejemplos de dichos anillos heterocicloalquilo incluyen azetidino, tetrahydrofurano, imidazolidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, oxazolidino, tiazolidino, pirazolidino, tiomorfolino, tetrahydrodiazino, tetrahydrodiazolilo, morfolino, oxetano, tetrahydrodiazino, oxazino, oxatiazino, indolino, isoindolino, quinuclidino, cromano, isocromano, 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-tetrahydrodiazin-2-ilo, 1,3-tetrahydrodiazin-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 que están "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 que sigue en el presente documento que significa la fórmula I, la, Ib, Ic, Id o Ie), denominado en lo que sigue 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 alqueno, pueden surgir isómeros geométricos.

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"). Esta puede tomar la forma de una tautomería de protones en compuestos de fórmula I que contienen, por 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 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, 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 ejemplo, las clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos.

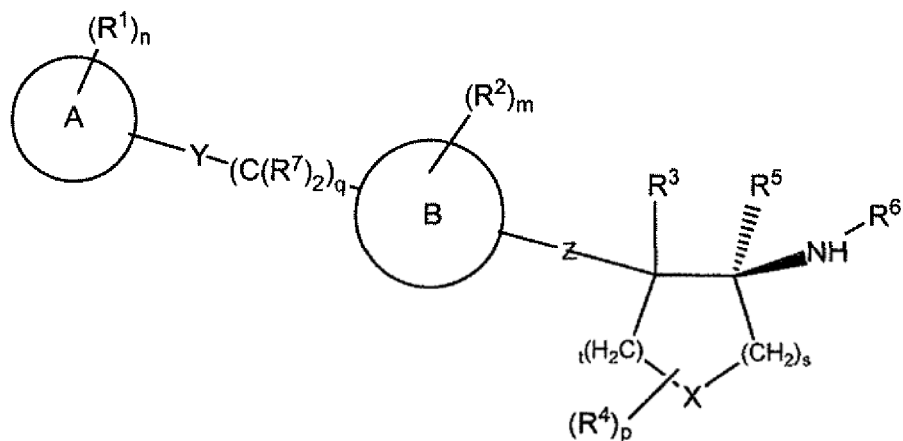
Además, cuando los compuestos de la invención tienen un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas 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 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, de no ser porque uno 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. 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 como ²H, ³H, ¹³C, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl, 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 la presente invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ³H y ¹⁴C, son útiles en los

5 ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. 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 proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semi-vida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducidos y así, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula I de la presente invención pueden prepararse generalmente realizando los procedimientos divulgados 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.

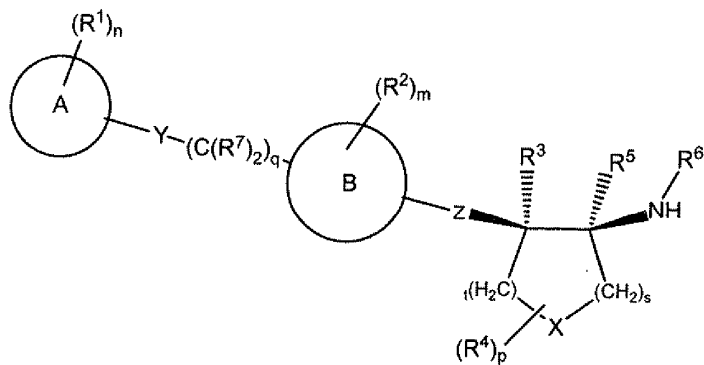
Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula:



Ia

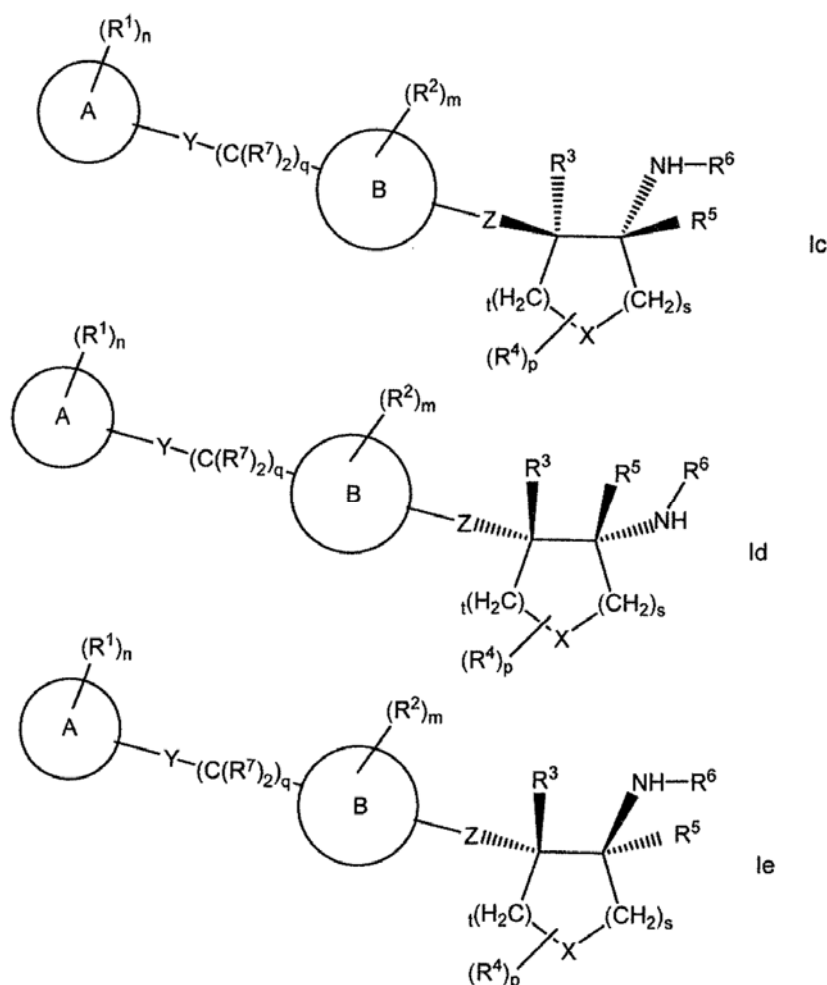
10

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:



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

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

10 Otra realización de la presente invención (los denominados ciclopentilos o ciclohexilos) se refiere a compuestos de la Fórmula I (o la, Ib, Ic, Id o Ie), en la que X es >C(R⁴)₂, más específicamente en la que cada R⁴ es hidrógeno. Los autores de la presente invención 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 la realización "Z" es de particular interés.

15 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o la, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "A" es fenilo; más específicamente en la que n es cero, uno o dos; más específicamente en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en 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 autores de la presente invención 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 que los "ciclopentilos" o "ciclohexilos" y/o las realizaciones de "Z" son de particular interés.

20 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o la, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "A" es heteroarilo (C₁-C₉); más específicamente en la que n es cero, uno o dos; y más específicamente en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, -(C=O)R⁸, -O-(C=O)-R⁸, -(NR⁸)-(C=O)-R⁸, -(CO)-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 autores de la presente invención también tienen un particular interés en estos compuestos de heteroarilo (C₁-C₉) "A" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones de las que los "ciclopentilos" o "ciclohexilos" "X" y/o las realizaciones de "Z" son de particular interés.

30 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o la, Ib, Ic, Id o Ie), en la que el anillo "A" es heterocicloalquilo (C₁-C₉); más específicamente en la que n es cero, uno o dos; y más específicamente

en la que R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en 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 que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 . Los autores de la presente invención 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 que 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 la, Ib, Ic, Id o le), 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 que consiste en oxo, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(CO)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$ 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 autores de la presente invención también tienen un particular interés en estos compuestos de cicloalquilo (C_4-C_{10}) "A" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones de las que 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 la, Ib, Ic, Id o le), 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 la, Ib, Ic, Id o le), en la que el anillo "B" es fenilo; más específicamente en la que m es cero o uno; 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); en los que dicho cicloalquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 . Los autores de la presente invención 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 que 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 I (o la, Ib, Ic, Id o le), en la que el anillo "B" es heteroarilo (C_1-C_9); 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); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 . Los autores de la presente invención también tienen un interés particular acrecentado en estos compuestos de heteroarilo (C_1-C_9) "B" particularmente ya que pueden separarse de acuerdo con combinaciones con otras realizaciones de las que 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 I (o la, Ib, Ic, Id o le), 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, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$ 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 autores de la presente invención 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 otras realizaciones de las que 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 I (o la, Ib, Ic, Id o le), 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); en los que dicho alquilo (C_1-C_6) está opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R^9 . Los autores de la presente invención 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 que 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 I (o la, Ib, Ic, Id o le), en la que R^2 es alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), ciano o halógeno.

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

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o la, 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 la, lb, lc, ld o le), en la que p es dos y cada R⁴ es alquilo (C₁-C₆).

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o la, lb, lc, ld o le), en la que q es cero.

5 Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o la, lb, lc, ld o le), en la que Y está ausente.

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto de la Fórmula I (o la, lb, lc, ld o le), en la que R⁶ es alquil (C₁-C₅)-SO₂-.

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

Los compuestos específicos preferidos de la invención incluyen:

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

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

15 [(3S,4S)-4-(2',4'-difluoro-bifenil-4-iloxi)-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;

{(3S,4S)-4-[4-(5-ciano-tiofen-2-il)-fenoxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

{(1S,2R)-2-[4-(5-ciano-tiofen-2-il)-3-fluoro-fenoxi]-ciclopentil}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

{(1S,2R)-2-[4-(5-ciano-tiofen-2-il)-fenoxi]-ciclopentil}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

{(1S,2R)-2-[3-fluoro-4-(2-metanosulfonilamino-etil)-fenoxi]-ciclopentil}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

20 {(3S,4S)-4-[5-(2-ciano-fenil)-piridin-2-iloxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

{(1S,2R)-2-[6-(2-ciano-4-fluoro-fenil)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-amida del ácido propan-2-sulfónico; y

{(1S,2R)-2-[6-(5-ciano-tiofen-2-il)-piridin-3-iloxi]-ciclohexil}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 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-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;

30 [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;

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

{4-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidin-2-ilmetil)-fenoxi]-tetrahidrofuran-3-il}-amida del ácido propan-2-sulfónico;

35 [4-(4-fenoxi-fenoxi)-tetrahidrofuran-3-il]-amida del ácido propan-2-sulfónico;

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;

40 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

{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 deficiencias cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardiaca e implantación de injertos, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de médula espinal, traumatismo cefálico, hipoxia perinatal, paro cardiaco, lesión neuronal hipoglucémica, demencia (incluyendo demencia inducida por SIDA), enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, 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 tóxicas, síndrome de abstinencia de sustancias tóxicas (incluyendo, sustancias tóxicas tales 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 pánico, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo compulsivo), trastornos del humor (incluyendo trastornos de depresión, manía, bipolares), neuralgia trigeminal, pérdida de audición, acúfenos, degeneración macular del ojo, vómitos, edema cerebral, dolor (incluyendo estados de dolor agudos y crónicos, dolor grave, dolor intratable, dolor neuropático y dolor postraumático), discinesia tardía, trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno de déficit de atención/hiperactividad, 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 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 evitar el trastorno o afección al que se aplica dicho término, o uno o más 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 epilepsia. Son trastornos de ansiedad ejemplares el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático y trastorno obsesivo-compulsivo. Como otro ejemplo, la invención proporciona un procedimiento para tratar la depresión seleccionada de depresión grave, depresión crónica (distimia), depresión estacional (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 la utilización de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar una afección en un mamífero, tal como un ser humano, en la que la afección se selecciona del grupo que consiste en enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas, enfermedades cerebrovasculares y arteriopatías periféricas, al mamífero. El mamífero es preferentemente un mamífero que necesite dicho tratamiento o prevención. Otras afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen hipertensión y angiogénesis.

En otra realización, la presente invención proporciona la utilización de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar trastornos neurológicos y psiquiátricos asociados con disfunción de glutamato, en un mamífero.

El compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa opcionalmente junto con otro agente activo. Dicho agente activo 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 disfunción de glutamato, que comprenden administrar a un mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente 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 trastorno del sujeto. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes antidepresivos, 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. Ejemplos de tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria adecuados incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, trimipramina, dotieipina, butriptilina, iprindol, lofepramina, norriptilina, protriptilina, amoxapina, desipramina y maprotilina. Ejemplos de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina adecuados incluyen fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina. Ejemplos de inhibidores de la monoamina oxidasa incluyen isocarboxazid, fenzelina 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. 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.

5 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.

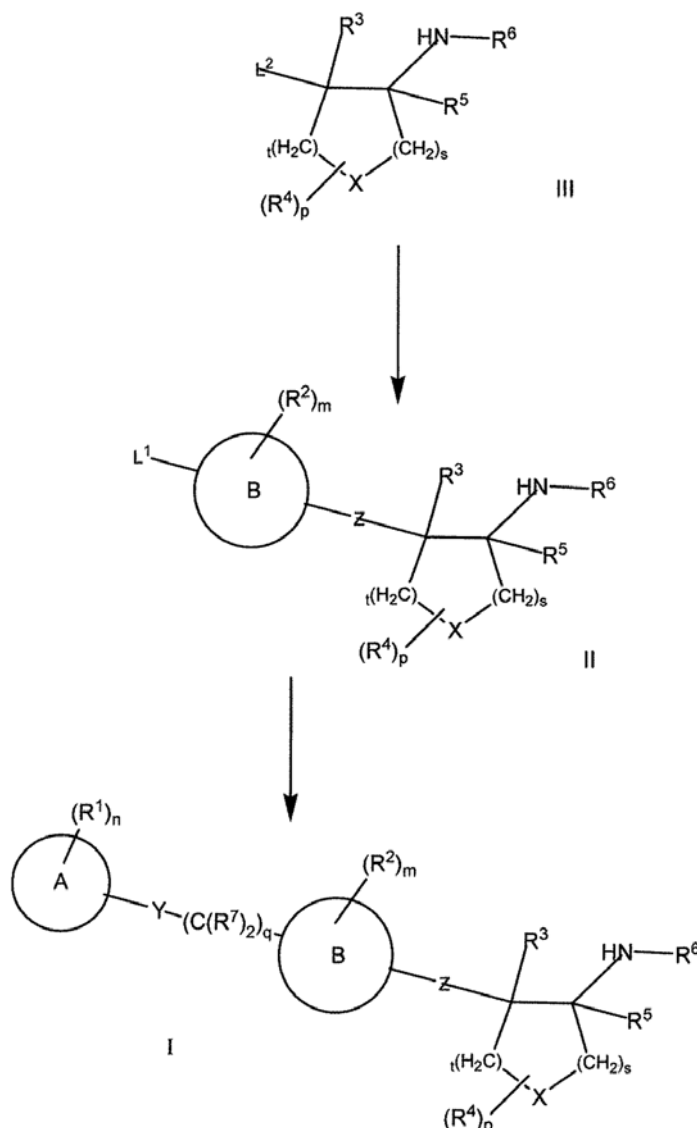
Descripción detallada de la invención

10 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.

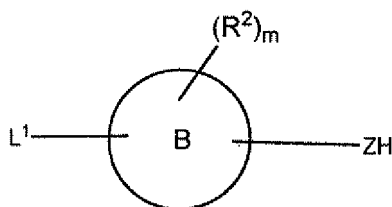
Durante cualquiera de las siguientes secuencias sintéticas, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos sobre cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en T. W. Greene, Protective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

15 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 de acuerdo con ella como si se mostraran individualmente en el presente 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, R¹ a R¹¹, m, n, p, c, s, t, w, A, B, X, Y y Z son como se definen anteriormente.

20 **Esquema 1**

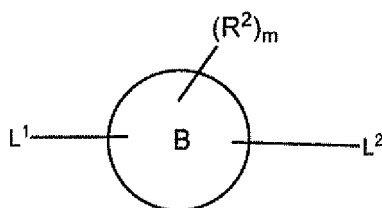


El Esquema 1 se refiere a la preparación de compuestos de la Fórmula I. Con respecto al Esquema 1, un haluro de arilo de Fórmula II, en la que L^1 es yodo, bromo o un triflato, puede acoplarse con un ácido arilborónico adecuadamente sustituido de estructura $(R^1)_n\text{-ArB(OH)}_2$, en la que Ar representa 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 , en las que L^2 puede ser halo, $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ (-OMs) o $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (-OTf), con un reactivo



en el que Z es O. 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.

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 reacción de sustitución nucleófila aromática (tal como reacción con un aril estaño, tal como SnAr) con un reactivo de arilo apropiadamente sustituido



en el que L^2 es halo o $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ (-OTf) de acuerdo con procedimientos análogos a los descritos en Withbroe, G. J.; Singer, R. A.; Sieser, J. E. "Streamlined Synthesis of the Bipyphos 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-butil)fosfino]fenil]-3,5-difenil-pirazol (bipyphos), 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 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 10 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 10 a aproximadamente 120 minutos.

El compuesto de Fórmula II puede prepararse a partir de un compuesto de Fórmula III por acoplamiento con un arilo de Grignard adecuadamente sustituido 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 técnica o pueden prepararse por procedimientos convencionales conocidos en la técnica (tal como los procedimientos divulgados 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 enantioméricamente puros de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica y descritos con detalle en la sección de Ejemplos en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en forma de sales obtenidas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales de adición de ácidos de los compuestos básicos de la presente 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 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, 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 rendimientos de producto máximos.

5 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 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 la presente invención son "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas.

10 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 requeridos 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.

15 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.

20 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 aguja (incluyendo microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

25 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 administrarse por vía intranasal o por inhalación. En otra realización, los 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.

30 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.

45 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 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.

50 Los sujetos adecuados de acuerdo con la presente invención incluyen sujetos mamíferos. Los mamíferos de acuerdo con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, 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 y estar en 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.

55 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 solubilidad acuosa respecto a los compuestos precursores.

60 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
 65 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, 5 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, pastillas o comprimidos, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada de al menos un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente 10 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 pastilla. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos 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 píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes 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 comúnmente en la técnica (por ejemplo, 15 agua). Dichas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, de condimento (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, intraperitonealmente, 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 agentes dispersantes, humectantes y/o agentes de suspensión adecuados.

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 composiciones para administración 20 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 la presente invención y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se administran mediante un dispositivo transdérmico, la administración se efectuará usando un parche bien de tipo depósito y membrana porosa o bien de una variedad de matriz sólida. Las formulaciones típicas para este fin incluyen geles, hidrogeles, lociones, soluciones, cremas, pomadas, polvos de espolvoreo, vendajes, espumas, 30 películas, parches cutáneos, obleas, implantes, esponjas, fibras, vendas y microemulsiones. También pueden usarse liposomas. Los vehículos tópicos 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 Finin 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 invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se disuelve o suspende en un vehículo 40 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 gelán, puede incorporarse junto con un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Dichas formulaciones también pueden administrarse por iontoforesis.

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 50 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 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 (bien en solitario, como una mezcla, por ejemplo, en una mezcla seca con lactosa, o bien como una partícula de componentes mixtos, por ejemplo, mezclada con fosfolípidos, tales como fosfatidilcolina) a 55 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 electrohidrodinámica 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. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un agente bioadhesivo, por ejemplo, quitosano 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 60 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 65 farmacia bien conocidas, tales como una formulación y procedimientos de administración eficaces. Las consideraciones anteriores en relación con formulaciones y procedimientos de administración eficaces se conocen bien 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;

Lieberman 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 terapéuticos, en el tratamiento o la prevención de diversas afecciones o estados morbosos. El compuesto o compuestos de la presente invención, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y otro agente o agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente (bien en la misma forma farmacéutica o bien en formas farmacéuticas separadas) o secuencialmente en 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 compuestos pueden administrarse simultáneamente, al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden. Además, la administración simultánea puede realizarse mezclando los compuestos antes de la administración o administrando los compuestos en el mismo punto temporal pero en sitios anatómicos diferentes o usando diferentes vías de administración.

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 descritos anteriormente. En una realización, el kit contiene una primera dosificación que comprende uno o más de los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del/de los mismo(s) y un recipiente para la dosificación, en cantidades suficientes para llevar a cabo los procedimientos de la presente invención.

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. Los datos cristalográficos se proporcionan a continuación.

Se estudiaron cristales representativos (véanse los compuestos individuales más adelante para la caracterización 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 *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 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 después se idealizaron. Cualesquiera hidrógenos en nitrógeno se localizaron 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 correspondientes. Se proporcionan los índices R finales para cada estructura. Una diferencia de Fourier final no puso de manifiesto ninguna densidad de electrones ausente o situada erróneamente para cualquiera de estas estructuras.

Las configuraciones absolutas se determinaron por el procedimiento de Flack, *Acta Crystallogr.*, 1983 A39, 876. Las coordenadas, factores de 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 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 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) en referencia a picos residuales de los disolventes deuterados 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 en capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a 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 tiempos de retención apropiados.

Preparación 1

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

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

El compuesto del título de la Etapa 1 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de *trans*-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-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 en gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 20 % al 70 % en heptano). Rendimiento: 5,24 g, 20,2 mmol, 61 %. RMN de 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).

Etapa 2. Síntesis de metanosulfonato de *trans*-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]tetrahidrofuran-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]tetrahidrofuran-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 de 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).

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

Se combinaron metanosulfonato de *trans*-4-[(6-bromopiridin-3-il)oxi]tetrahidrofuran-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, 4,515 mmol) y se agitó con una solución de bicarbonato sódico acuosa saturada (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 en gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 5 % al 40 % en heptano), proporcionando el compuesto del título. Rendimiento: 382 mg, 1,046 mmol, 23 %. RMN de 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 (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****Etapa 1. Síntesis de 3-cian-4-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]-benzoato de metilo.**

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, 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 que queda. Este se sometió a cromatografía en gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 0 % al 10 % en heptano), proporcionando el producto en forma de un aceite incoloro. Rendimiento: 6,50 g, 21,0 mmol, 89 %. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

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

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]oxi]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 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 en 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 de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 (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****Etapa 1. Síntesis de *trans*-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentanol.**

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 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 de 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, 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*-2-(4-bromo-3-fluorofenoxi)ciclopentanol en lugar de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol. El material menos polar de la purificación cromatográfica en 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 mmol, 48 % en 2 etapas. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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, *J* = 8,8, 8,1 Hz, 1H).

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

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 aceite de color amarillo. Rendimiento: 5,29 g, 19,2 mmol, 95 %. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

Etapas 4. Síntesis de metanosulfonato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromo-3-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 llevó a la siguiente etapa sin purificación. EM (CGEM) *m/z* 352, 354 (M+1). RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) 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).

Etapas 5. Síntesis de éter (1*R*,2*S*)-2-azidociclopentil 4-bromo-3-fluorofenílico.

El compuesto del título de la Etapa 5 se preparó de acuerdo con el procedimiento general para la síntesis de éter *cis*-2-azidociclopentil 4-bromofenílico 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 de 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).

Etapas 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 éter (1*R*,2*S*)-2-azidociclopentil 4-bromo-3-fluorofenil éter en lugar de *cis*-2-azidociclopentil 4-bromofenílico y la *cis*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanamina se llevó a la siguiente etapa sin purificación. CLEM *m/z* 276,2 (M+1). RMN de 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).

Etapas 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-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 de 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.

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 de ácido clorhídrico acuosa 2 N 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 extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con agua y una vez con una solución de cloruro sódico acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido resultante se recristalizó en acetato de etilo-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 de ¹H (400 MHz, CD₃OD) 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**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 *tert*-butilo.**

5 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 *tert*-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. Después de la retirada del disolvente, el residuo se mezcló con agua (240 ml) y se extrajo con éter metil-*tert*-butílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de cloruro sódico saturada 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 *tert*-butilo, que se usó sin purificación adicional. Rendimiento: se asumió que sea cuantitativo. CLEM *m/z* 326,1 (M+1). RMN de ¹H (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 (t a, *J* = 6 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H).

Etapas 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 (metilsulfonil){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 (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 de hidróxido sódico acuosa 4 N. La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico acuosa saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en 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 de ¹H (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 (t a, *J* = 6 Hz, 1H), 7,23 (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 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*)-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, salvo 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 de ¹H (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 (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.

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 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 recristalizó en heptano 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 de ¹H (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).

Etapas 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 éter *cis*-2-azidociclopentil 4-bromofenílico (13,5 g, 45,4 mmol) en tetrahydrofurano (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 de cloruro sódico acuosa saturada (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 de hidróxido sódico acuosa 2 N, 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 de cloruro sódico acuosa saturada (150 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron 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 de ¹H (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 (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)ciclohexil]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 en 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 de ^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.

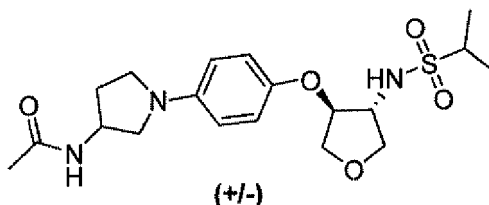
20 Preparación 8

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 de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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).

30 Ejemplo 1

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



Etapas 1. Síntesis de *trans-N*-(4-hidroxitetrahidrofuran-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 en gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 40 % al 80 % en heptano), proporcionando *trans-N*-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida en forma de un sólido. Rendimiento: 3,76 g, 18,0 mmol, 81 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) 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 de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 16,44, 16,69, 54,18, 62,06, 71,47, 73,50, 77,64.

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

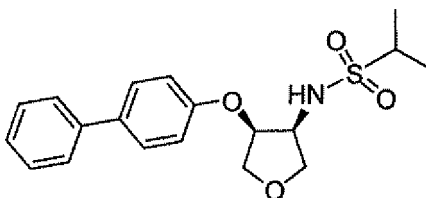
Se añadió trietilamina (1,99 ml, 14,3 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de *trans-N*-(4-hidroxitetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida (1,99 g, 9,52 mmol) en diclorometano (20 ml). Después, se añadió cloruro de metanosulfonyl (0,885 ml, 11,4 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 50 minutos. Se añadió una solución de bicarbonato sódico acuosa saturada (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 vacío y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 10 % al 50 % en heptano), proporcionando metanosulfonato de *trans*-4-[(isopropilsulfonyl)amino]tetrahidrofuran-3-ilo. Rendimiento: 2,27 g, 7,90 mmol, 83 %. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,41 (d, $J = 6,8$ 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 de ^{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)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida.

En un vial para microondas, se combinó una solución de metanosulfonato de *trans*-4-[(isopropilsulfonyl)amino]tetrahidrofuran-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 reactor de microondas a 160 °C durante 2 horas, después se enfrió a temperatura ambiente y se trató con una solución de bicarbonato sódico acuosa saturada (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 en gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 20 % al 50 % en heptano), proporcionando *trans*-*N*-[4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida. Rendimiento: 626 mg, 1,72 mmol, 91 %. CLEM *m/z* 361,9 (M-1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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, 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 de 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-[(isopropilsulfonyl)amino]tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil]pirrolidin-3-il}acetamida.

A 2-metilbutan-2-ol (2,0 ml) se le añadieron 2'-(diclohexilfosfino)-*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)tetrahidrofuran-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 de bicarbonato sódico acuosa saturada (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 en gel de sílice (gradiente: acetato de etilo del 50 % al 70 % en heptano), proporcionando la mezcla diastereomérica de *N*-{1-[4-*trans*-{(4-[(isopropilsulfonyl)amino]tetrahidrofuran-3-il)oxi)fenil]pirrolidin-3-il}acetamida en forma de una goma. Rendimiento: 97,5 mg, 0,236 mmol, 91 %. RMN de 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 de ¹³C (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.

Ejemplo 2***N*-[(3*S*,4*S*)-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 de carbonato sódico acuosa saturada. 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. Este 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 en 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 de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

Etapas 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 baño de hielo. Después se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonylo (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 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 de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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 (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).

Etapas 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) 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 éter *terc*-butil-metilico. 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 de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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).

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

Una solución de *cis*-3-azido-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofurano (286,7 g, 1,01 mol) en tetrahidrofurano (1,25 l) se enfrió a 0 °C y se trató con trifetilfosfina (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)tetrahidrofuran-3-amina (155 g) y 366 gramos de producto impuro. Se realizó una extracción de ácido/base sobre el material impuro, proporcionando producto adicional (48,5 g). Rendimiento total: 203,5 g, 0,788 mol, 68 % en cuatro etapas. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 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).

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

Una mezcla de *cis*-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-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 cristales resultantes se aislaron, se lavaron y se secaron, proporcionando la sal del ácido (+)-canforsulfónico de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-amina (139,2 g, 0,284 mol) con un e.e. (exceso enantiomérico) del 85 %. La recrystalización en 2-propanol (1,2 l) y agua (70 ml) proporcionó la sal del ácido (+)-canforsulfónico de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-amina, con un e.e. del 99 %. Rendimiento: 113,2 g, 0,23 mol, 31 %. RMN de 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, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,23 (s a, 3H). Se añadió sal del ácido (+)-canforsulfónico de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-amina adicional (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 orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-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 madres combinadas de antes, enriquecidas en (3*R*,4*R*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-amina, 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 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)tetrahidrofuran-3-amina (152,6 g, 0,311 mol), con un e.e. del 90 %. La recrystalización como antes proporcionó la sal del ácido (-)-canforsulfónico de (3*R*,4*R*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-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 madres 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)tetrahidrofuran-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 sal del ácido (+)-canforsulfónico de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-amina adicional (48,0 g, 97,9 mmol), con un e.e. del 89-93 %. La recrystalización proporcionó sal del ácido (+)-canforsulfónico de (3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-amina (40,0 g, 81,6 mmol, 11 % adicional) con un e.e. de +99 %.

Etapas 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 (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 cloruro de propan-2-sulfonilo adicional (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 cloruro de propan-2-sulfonilo adicional (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 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-sulfonamida en forma de un aceite de color naranja/pardo.

5 Rendimiento: 92,5 g, 0,254 mol, 100 %. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 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 estableció por análisis cristalográfico de rayos X de un cristal de *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(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 difractorómetro Bruker APEX. El índice R final fue del 3,61 %.

Tabla 1. Datos de cristal y perfeccionamiento de estructura

Fórmula empírica	$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_4\text{SBr}$
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
Coefficiente 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
Indices R finales [$>2\sigma(I)$]	R1 = 0,0361, wR2 = 0,0989
Indices 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

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

	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)

ES 2 517 267 T3

(continuación)

	x	y	z	U(equiv.)
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)
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)

(continuación)

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 ($\text{Å}^2 \times 10^3$). El exponente del factor de desplazamiento anisotrópico toma la forma: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
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)

(continuación)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
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)

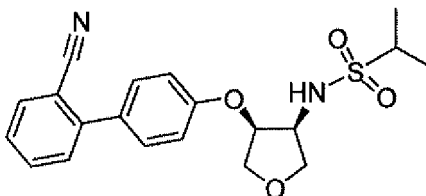
Tabla 5. Coordinados de hidrógeno ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	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.

5 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), diciclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-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 de cloruro sódico acuosa saturada. 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 en 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 de 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 de 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.

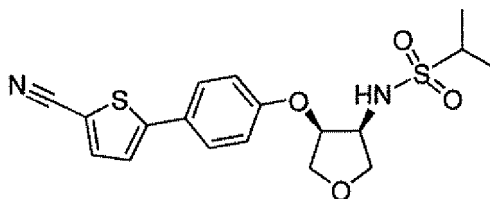
Ejemplo 3***N*-[(3*S*,4*S*)-4-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida**



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 (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 de ^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 de ^{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

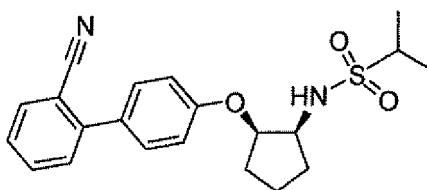
***N*-((3S,4S)-4-[4-(5-cian-2-tienil)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida**



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 de ^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 de ^{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

***N*-((1S,2R)-2-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]ciclopentil)propan-2-sulfonamida**



25 Etapa 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 6-oxabicyclo[3.1.0]hexano adicional (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 solución de bicarbonato sódico acuosa saturada y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución de cloruro sódico acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida, proporcionando un aceite de color dorado, que se purificó por cromatografía en 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 de ^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).

Etapa 2. Síntesis de metanosulfonato de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentilo.

El compuesto del título de la Etapa 2 se preparó de acuerdo con el 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 de cloruro de amonio acuosa saturada. Después la fase orgánica se lavó con una solución de cloruro de amonio acuosa saturada, se lavó con solución de cloruro sódico acuosa saturada, 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 de ^1H (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).

Etapa 3. Síntesis de éster *cis*-2-azidociclopentil-4-bromofenílico.

A una solución de metanosulfonato de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentilo (3,52 g, 10,5 mmol) en dimetilformamida (22 ml) se le 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 acetato de etilo y una solución de cloruro de litio acuosa 1 N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de cloruro sódico acuosa saturada, se secaron sobre sulfato de calcio, se filtraron y se concentraron 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 de ^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).

Etapa 4. Síntesis de *cis*-2-(4-bromofenoxi)ciclopentanamina.

Una solución de éter *cis*-2-azidociclopentil-4-bromofenílico de la etapa anterior (2,59 g, 9,18 mmol) en tetrahidrofurano (63 ml) y agua (5,0 ml) se trató con trifetilfosfina 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®. El lecho corto 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 en gel de sílice (gradiente: metanol del 0 % al 10 % en acetato de etilo), proporcionando el producto en forma de un aceite de color pardo claro. Rendimiento: 1,43 g, 5,58 mmol, 61 %. EM (IQPA) m/z 257,9 (M+1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (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).

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 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 de cloruro sódico acuosa saturada, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en 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 %.

Etapa 6. Aislamiento de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida.

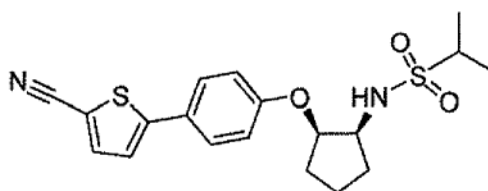
La separación de los enantiómeros que comprenden *cis*-*N*-[2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida (1,586 g, 4,38 mmol) se realizó por cromatografía quiral. Columna: Chiralpak® AD-H, 2,1 x 25 cm, 5 μm ; Fase móvil: 75:25 de dióxido de carbono:metanol; Caudal: 65 g/min. El primer compuesto en eluir fue el enantiómero *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-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 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-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida. EM (IQPA) m/z 364,2 (M+1). RMN de ^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*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida: EM (IQPA) m/z 362,2, 364,2 (M+1). RMN de ^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).

Etapa 7. Síntesis del compuesto *N*-[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]ciclopentil]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*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida en lugar de *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida y ácido (2-cianofenil)borónico en lugar de ácido fenilborónico. Después de la mezcla de reacción se concentró al vacío, se purificó directamente por cromatografía en 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 trituración 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 de ^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, $J = 7,7, 7,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,76 (m, 1H).

Ejemplo 6

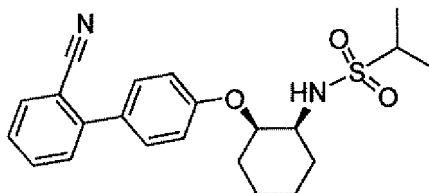
N-[(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-cian-2-tienil)fenoxi]ciclopentil]propan-2-sulfonamida



A un vial para microondas se le añadieron *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida (150,0 mg, 0,414 mmol), ácido (5-cian-2-tienil)borónico (95,0 mg, 0,621 mmol), dicitclohexil(2',4',6'-triiisopropilbifenil-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 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 se purificó por cromatografía preparativa en capa fina en 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 de 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), 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-[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]ciclohexil]propan-2-sulfonamida



Etapas 1. Síntesis de *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol.

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 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 secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido de color canela claro resultante se recristalizó en heptano (aproximadamente 200 ml) proporcionando *trans*-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanol en forma de un sólido de color blanco mullido. Rendimiento: 12,5 g, 46,1 mmol, 45 %. RMN de 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).

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), 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 aceite de color amarillo pálido, que se purificó por cromatografía en 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 sólido incoloro. Rendimiento: 2,047 g, 6,54 mmol, 33 %. Datos para acetato de (1*R*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexilo: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 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). 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 de ¹H (400 MHz, 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 dada 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 0 °C durante 15 minutos, después se dejó calentar y agitar 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 de 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).

5 Etapa 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, 100 %. RMN de 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).

15 Etapa 5. Síntesis de éter (1*R*,2*S*)-2-azidociclohexil 4-bromofenílico.

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 lavaron con agua (400 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y la retirada de los disolventes al vacío proporcionó éter (1*R*,2*S*)-2-azidociclohexil-4-bromofenílico 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 de 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).

20 Etapa 6. Síntesis de (1*S*,2*R*)-2-(4-bromofenoxi)ciclohexanamina.

Una solución de éter (1*R*,2*S*)-2-azidociclohexil-4-bromofenílico 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, después se filtró a través de Celite®. El lecho corto de filtro se aclaró con tetrahidrofurano (250 ml), después con acetato de etilo (400 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con etanol. El residuo se purificó por cromatografía en 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 de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33-1,55 (m, 4H), 1,66-1,75 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,07 (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).

25 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 de ¹H (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 (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 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.

30 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 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 en capa fina en 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 de ¹H (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 (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.

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, 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 éter dietílico adicional (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 en 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 %. Véase la Tabla 1 para los datos de cristalización.

10 Procedimiento B

Acoplamiento de ácido bromoaromático y ácido borónico mediado por tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)

Se realizó un acoplamiento de Suzuki a través de un procedimiento 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

15 Acoplamiento de amina con bromoaromático, mediado por tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)

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

20 La hidrólisis del éster de alquilo para dar el ácido carboxílico correspondiente se realizó en condiciones convencionales, por ejemplo con hidróxido sódico acuoso.

Procedimiento E

Preparación de *cis-N*-[4-[(4-sustituido)fenoxi]tetrahidrofuran-3"-il]propanosulfonamidas

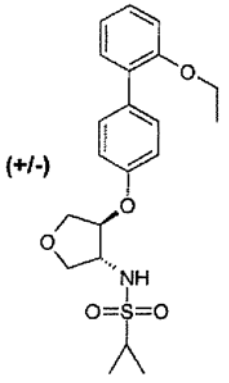
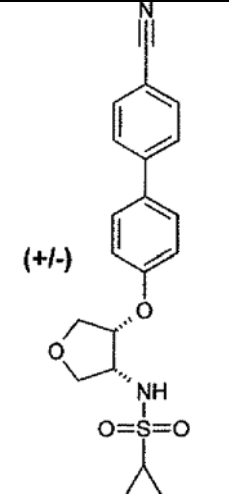
25 El ácido borónico (0,1 mmol) se pesó en un vial y se trató con una solución de *cis-N*-[4-(4-bromofenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida (18,2 mg, 0,05 mmol) en etanol desgasificado (0,8 ml). A continuación, se añadió una solución de carbonato sódico (26,5 mg, 0,25 mmol) en agua (0,1 ml) y el vial de reacción se purgó dos veces con vacío y se recargó después con nitrógeno. 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 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 gradiente apropiado).

35 Procedimiento F

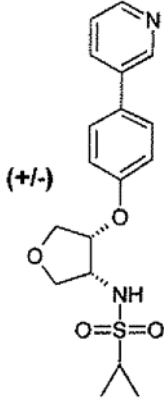
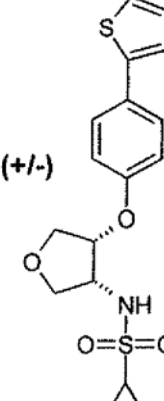
Preparación de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(*N*',*N*'-disustituido-4-aminofenoxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamidas

40 La amina (0,35 mmol) se pesó en un vial. En una caja seca se añadieron 2-metil-2-butanol desgasificado (0,4 ml), una punta de espátula de dicitclohexil(2',4',6'-trisisopropilbifenil-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. Después de que se agitara la 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 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 cualesquiera grupos protectores de *terc*-butoxicarbonilo presentes después del acoplamiento, se añadió una mezcla de 1:1 de ácido trifluoroacético/diclorometano (0,5 ml) a las reacciones apropiadas y después 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).

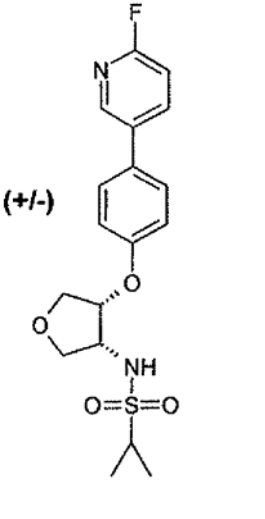
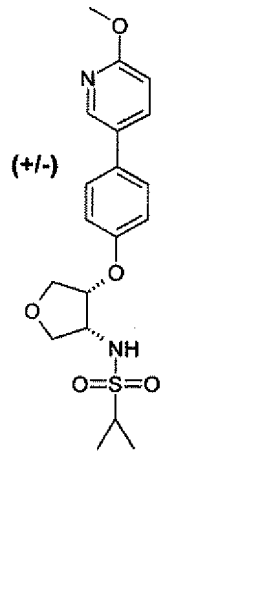
TABLA 1

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
8		A	<i>trans</i> -N-{4-[(2'-etoxybifenil-4-yl)oxi]tetrahydrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H δ 1,39 (m, 9H), 3,22 (septuplete, <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 (c, <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 (d a, <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). CLEM m/z 406,1 (M+1).
9		B	<i>cis</i> -N-{4-[(4'-cianobifenil-4-yl)oxi]tetrahydrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H δ 1,36 (<i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 3,17 (septuplete, <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, mitad de cuadruplete AB, <i>J</i> = 8,6 Hz, 2H), 7,69 (d, mitad de cuadruplete AB, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H). RMN de 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.

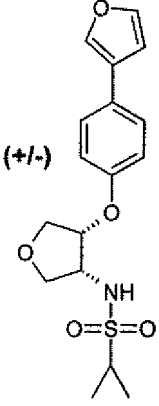
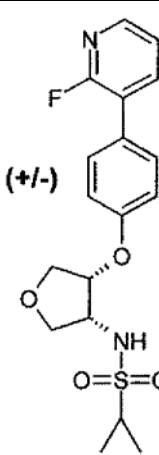
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
10		B	cis-N-[4-(4-piridin-3-ilfenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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, J = 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 de 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 de ¹ H 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 de 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.

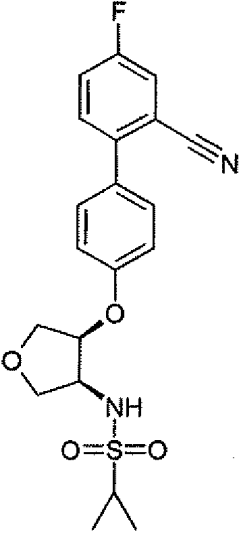
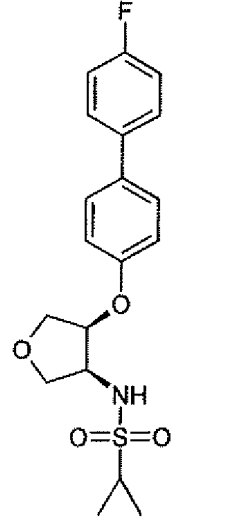
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
12		Ej. 2	cis-N-{4-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenoxi]tetrahydrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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-metoxipiridin-3-il)fenoxi]tetrahydrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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).

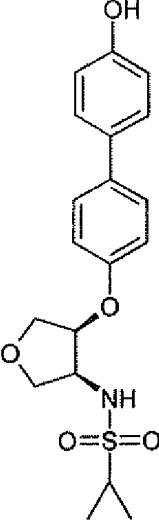
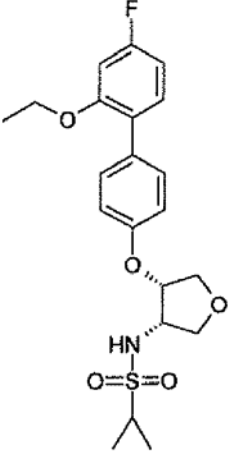
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
14		Ej. 2	cis-N-{4-[4-(3-furil)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN de 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 = 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-fluoropiridin-3-il)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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 de 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).

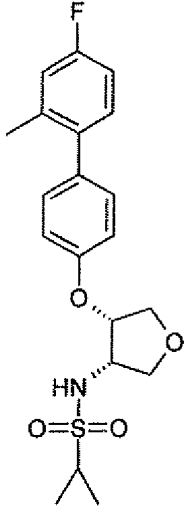
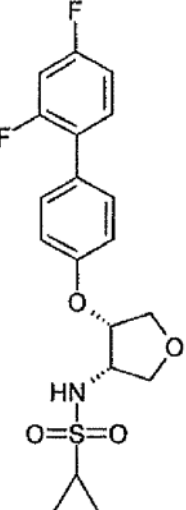
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
16		Ej. 2	N-((3S,4S)-4-((2'-cian-4'-fluorobifenil-4-yl)oxi)tetrahydrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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)tetrahydrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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.

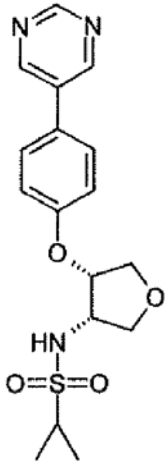
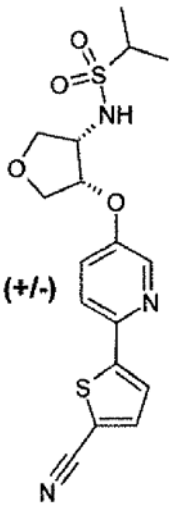
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
18		Ej. 2	N-((3S,4S)-4-((4'-hidroxibifenil-4-il)oxi]tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida	RMN de 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 de 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).

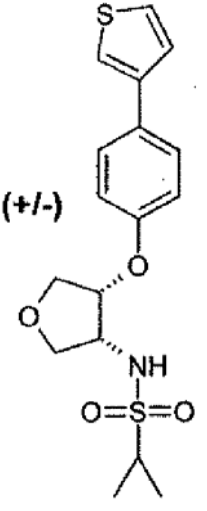
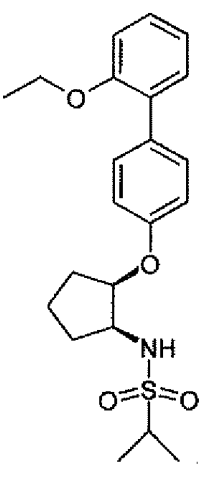
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado <i>m/z</i> ; datos adicionales
20		Ej. 2	N-((3S,4S)-4-[(4'-fluoro-2'-metilbifenil-4-il)oxi]tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,37 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,18 (septuplete, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, <i>J</i> = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 4,03 (dd, <i>J</i> = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,17 (dd, <i>J</i> = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,21 (dd, <i>J</i> = 10,6, 4,4 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,94 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 3H), 6,97 (dd, <i>J</i> = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 8,4, 6,0 Hz, 1H), 7,22 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 2H). CLEM <i>m/z</i> 394,1 (M+1).
21		Ej. 2	N-((3S,4S)-4-[(2',4'-difluorobifenil-4-il)oxi]tetrahidrofuran-3-il)propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H (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), 3,16 (septuplete, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, <i>J</i> = 8,7, 8,7 Hz, 1H), 4,00 (dd, <i>J</i> = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 4,15-4,22 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,84 (m, 1H), 4,97 (d, <i>J</i> = 9,5 Hz, 1H), 6,88-6,97 (m, 4H), 7,36 (ddd, <i>J</i> = 8,7, 8,7, 6,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, <i>J</i> = 8,8, 1,6 Hz, 2H). CLEM <i>m/z</i> 398,5 (M+1).

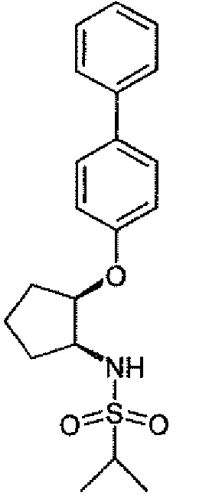
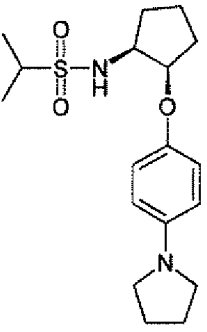
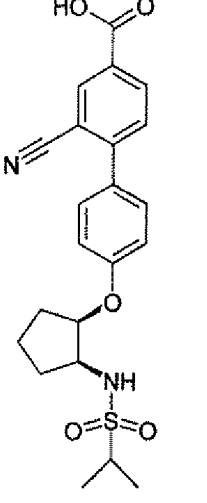
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
22		Ej. 2	N-[(3S,4S)-4-(4-pirimidin-5-ilfenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) 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 (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). 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 de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) 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).

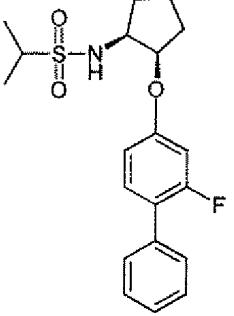
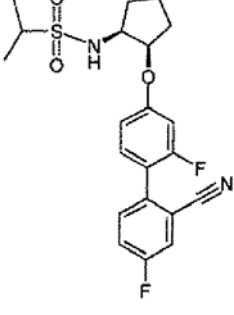
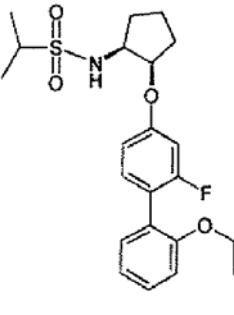
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado <i>m/z</i> ; datos adicionales
24	 <p>(+/-)</p>	Ej. 2	cis-N-{4-[4-(3-tienil)fenoxi]tetrahidrofuran-3-il}propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H δ 1,36 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> = 6,8 Hz, 3H), 3,16 (septuplete, <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). CLEM <i>m/z</i> 368,0 (M+1).
25		Ej. 6	N-{(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-[(2'-etoxibifenil-4-il)oxi]ciclopentil}propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H (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 (septuplete, <i>J</i> = 6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,05 (c, <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 (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). EM (IQPA) <i>m/z</i> 404,3 (M+1).

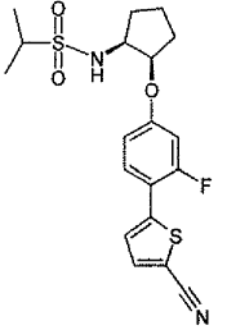
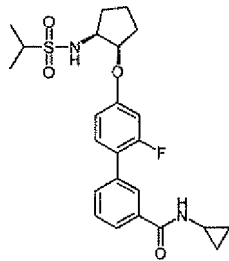
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
26		Ej. 6	N-[(1S,2R)-2-(bifenil-4-iloxi)ciclopentil]propan-2-sulfonamida	RMN de 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 de 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'-((1R,2S)-2-[(isopropilsulfonil)amino]ciclopentil)oxi)bifenil-4-carboxílico	RMN de ¹ H (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).

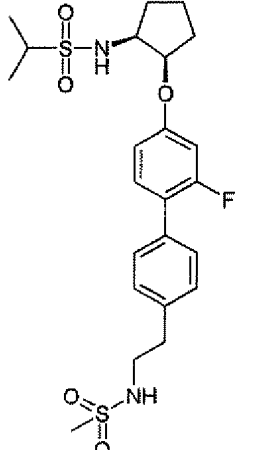
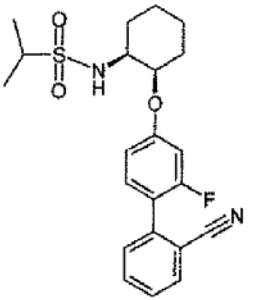
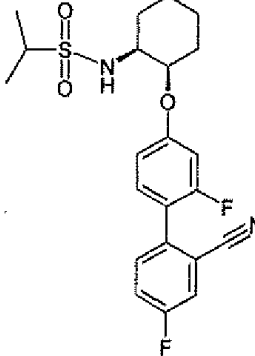
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
29		B	N-((1S,2R)-2-((2-fluorobifenil-4-yl)oxi)ciclopentil)propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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-((1S,2R)-2-((2'-cian-2,4'-difluorobifenil-4-yl)oxi)ciclopentil)propan-2-sulfonamida	RMN de 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 m/z 418,7 (M-1).
31		B	N-((1S,2R)-2-((2'-etoxi-2-fluorobifenil-4-yl)oxi)ciclopentil)propan-2-sulfonamida	RMN de 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 = 8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 8,2, 7,5, 1,8 Hz, 1H). CLEM m/z 422 (M+1).

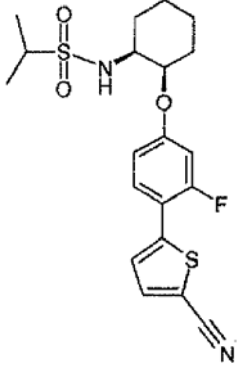
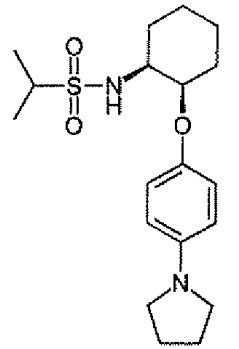
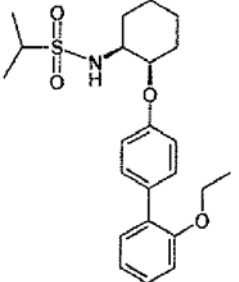
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
32		Ej. 6	N-((1S,2R)-2-[4-(5-cian-2-tienil)-3-fluorofenoxi]ciclopentil)propan-2-sulfonamida	RMN de 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 (66, 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'-((1R,2S)-2-[(isopropilsulfonil)amino]ciclopentil)oxi)bifenil-3-carboxamida	RMN de 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).

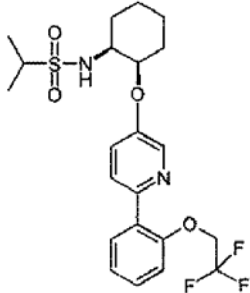
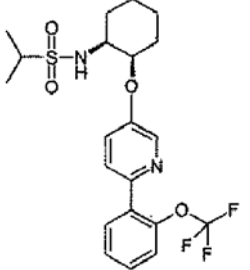
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
34		Ej. 2	N-((1S,2R)-2-((2-fluoro-4'-(2-((metilsulfonil)amino)etil)bifenil-4-il)oxi)ciclopentil)propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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	RMN de ¹ H 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 (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 (d a, J = 7,8 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 de ¹ H 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).

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
37		Ej. 2	N-((1S,2R)-2-[4-(5-cian-2-tienil)-3-fluorofenoxi]ciclohexil)propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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 de ¹ H 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, 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'-etoxibifenil-4-il)oxi]ciclohexil)propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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 = 9,3 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). CLEM m/z 415,6 (M-1).

(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
40		B	N-[(1S,2R)-2-({6-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)fenil]piridin-3-il}oxi)ciclohexil]propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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 de ¹ H 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).

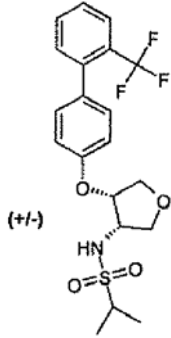
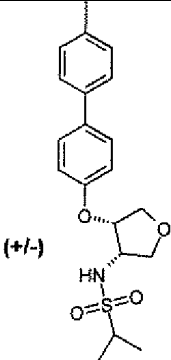
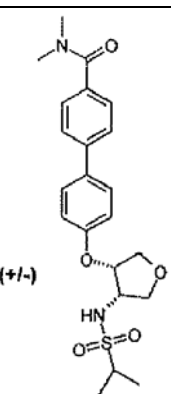
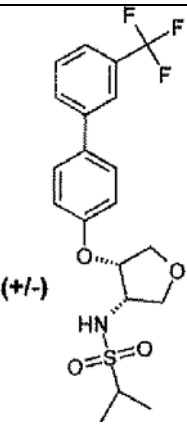
(continuación)

Ej. N.º	Estructura	Proced.	Nombre IUPAC	RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃), RMN de ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) (a menos que se indique otra cosa): picos observados, δ (ppm); espectro de masas: ion observado m/z; datos adicionales
42		Ej. 2	N-[(1S,2R)-2-[[6-(5-cian-2-tienil)piridin-3-il]oxi]ciclohexil]propan-2-sulfonamida	RMN de ¹ H 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 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).

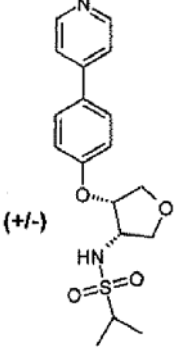
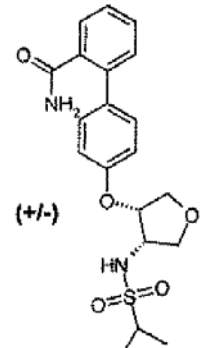
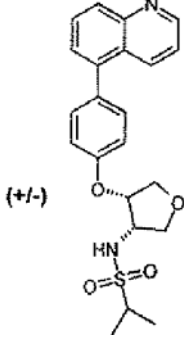
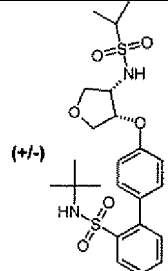
TABLA 2

Ej. N.º	Proc.	Estructura	Nombre IUPAC	Tiempo de Ret. (min)	Peso Mol. Calc.	Espec. de Masas: ion 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 [^]	405,17	406,07

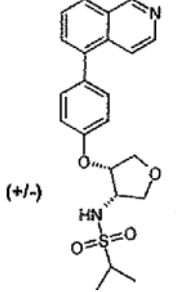
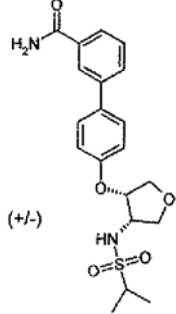
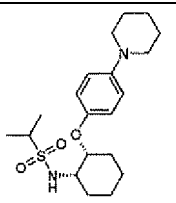
(continuación)

Ej. N.º	Proc.	Estructura	Nombre IUPAC	Tiempo de Ret. (min)	Peso Mol. Calc.	Espec. de Masas: ion obs. <i>m/z</i> (M+1)
44	E		<i>cis</i> -N-[4-{[2'-(trifluorometil)-bifenil-4-il]oxi}-tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	3,43 [^]	429,12	430,03
45	E		<i>cis</i> -N-{4-[(4'-metilbifenil-4-il]oxi)-tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	3,43 [^]	375,15	376,05
46	E		<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropil-sulfonil)-amino]tetrahidrofuran-3-il}oxi)-N,N-dimetilbifenil-4-carboxamida	2,46 [^]	432,17	433,08
47	E		<i>cis</i> -N-[4-{[3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi}-tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	3,53 [^]	429,12	430,06

(continuación)

Ej. N.º	Proc.	Estructura	Nombre IUPAC	Tiempo de Ret. (min)	Peso Mol. Calc.	Espec. de Masas: ion obs. <i>m/z</i> (M+1)
48	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-piridin-4-ilfenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	1,47 [^]	362,13	363,06
49	E		<i>cis</i> -4'-((4-[(isopropilsulfonil)amino]tetrahidrofuran-3-il)oxi)bifenil-2-carboxamida	2,20 [^]	404,14	405,04
50	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-quinolin-5-ilfenoxi)tetrahidrofuran-3-il]propan-2-sulfonamida	1,79 [^]	412,15	413,05
51	E		<i>cis</i> -N-terc-butil-4'-((4-[(isopropilsulfonil)amino] tetrahidrofuran-3-il)oxi)bifenil-2-sulfonamida	3,25 [^]	496,17	497,07

(continuación)

Ej. N.º	Proc.	Estructura	Nombre IUPAC	Tiempo de Ret. (min)	Peso Mol. Calc.	Espec. de Masas: ion obs. <i>m/z</i> (M+1)
52	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-isoquinolin-5-ylphenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamida	1,78 ^A	412,15	413,04
53	E		<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropilsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oxy)bifenil-3-carboxamida	2,28 ^A	404,14	405,01
54	F		N-[(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(4-(1-piperidin-1-ylphenoxy)cyclohexyl)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

^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.

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 µg/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., San Luis, MO 63103). Después las células ES pueden sembrarse en placas recubiertas de gelatina (BD Biosciences, 2350 Qume Drive, San José, 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 que consiste en 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 1µg/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 500 ng/ml (ProSpecBio Rehovot Science Park, P.O. BOX 398, Rehovot 76103, Israel), FGF-8b 100 ng/ml (R&D Systems), Laminina 1 µg/ml y G418 200 µg/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 NeuroII-G418. Después las células pueden disociarse día sí día no para su expansión y prepararse para la crioconservación en el pase 3 o 4. El medio de crioconservación contiene típicamente KSR al 50 %, dimetilsulfóxido (DMSO) al 10 % (Sigma) y medio NeuroI-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 ultrat frío 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 NeuroII-G418 que se ha equilibrado en una incubadora con oxígeno al 2 por ciento. Los medios se cambian con NeuroII-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 µM (Sigma), ácido ascórbico 200 µM (Sigma), Laminina 1 µg/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

(continuación)

Compuesto	g/l	PM	[concentración]
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

5 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 µl DMSO por vial de 50 µg (440 µl por vial de 1 mg). Preparar una solución de trabajo 1 mM (aprox.) de Fluo-4 AM, PA por adición de 22 µl de ácido plurónico al 20 % (PA) (Invitrogen) en DMSO a cada vial de 50 µg (440 µl por vial de 1 mg). Preparar una solución madre de Probenecid 250 mM (Sigma). Preparar medio de incubación colorante 4 µM (aprox.) por adición del contenido de 2 viales de 50 µg por 11 ml de DMEM con alto contenido en glucosa sin glutamina (220 ml de DMEM por vial de 1 mg). Añadir 110 µl de solución madre de probenecid por 11 ml de medio (concentración final 2,5 mM). Pueden usarse concentraciones de colorante que varían de colorante 2 µM a 8 µM 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 µl de solución madre de probenecid por 11 ml de tampón.

10 Retirar el medio de cultivo de placas de células mediante una sacudida rápida. Añadir 50 µl/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 µl de solución madre de probenecid por 10 ml de tampón), dejando 30 µl/pocillo de tampón de ensayo. Esperar al menos 10-15 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 µl de una concentración 4X. La segunda adición es de 15 µl de una concentración 4X de agonista o agente de exposición. Esto consigue una concentración 1X de todos los compuestos solo después de la segunda adición. Los compuestos se tratan previamente al menos 5 minutos antes de la adición de agonista.

20 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 pico 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).

25 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.

30 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. Nº	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

ES 2 517 267 T3

(continuación)

Ej. Nº	CE ₅₀ de ensayo de potenciador AMPA (µM)
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

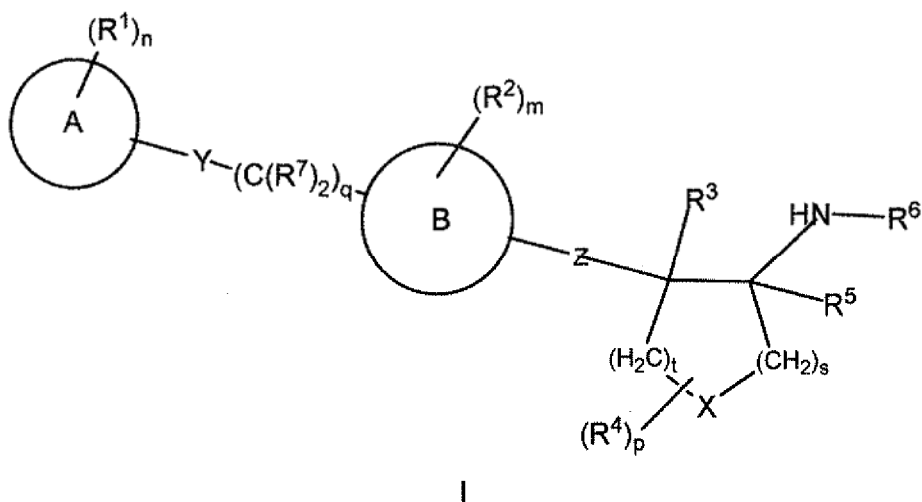
(continuación)

Ej. Nº	CE ₅₀ de ensayo de potenciador AMPA (µM)
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
* El valor representa la media geométrica de 2-5 determinaciones de la CE₅₀	

5 Cuando introducen elementos de la presente invención o la realización o 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 realizaciones específicas, los detalles de las presentes realizaciones no deben interpretarse como limitantes de la invención, cuyo alcance está definido por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



5 en la que cada R^1 , cada R^2 y cada R^7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 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 (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 ;

10 w es 0, 1 o 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;

15 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, $-\text{CN}$, u $-\text{OR}^9$;

20 o dos grupos R^4 en el mismo átomo de carbono pueden tomarse juntos para formar un radical oxo ($=\text{O}$) o un espirocicloalquilo (C_3-C_6);

R^5 es hidrógeno o alquilo (C_1-C_6);

R^6 es alquil (C_1-C_5)- SO_2 ;

25 cada R^8 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 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, $-\text{CN}$, 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), $\text{HO}-(\text{C}=\text{O})-$, alquil (C_1-C_6)- $\text{O}-(\text{C}=\text{O})-$, formilo, alquil (C_1-C_6)- $(\text{C}=\text{O})-$, $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, alquil (C_1-C_6)- $(\text{NH})-(\text{C}=\text{O})-$, [alquil (C_1-C_6)]₂ $\text{N}-(\text{C}=\text{O})-$, alquil (C_1-C_6)- $(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$, $(\text{H}(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, alquil (C_1-C_6)- $(\text{C}=\text{O})-\text{NH}-$, alquil (C_1-C_6)- $(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6))-$, alquil (C_1-C_6)- SO_2- , alquil (C_1-C_6)- $\text{SO}_2-\text{NH}-$, alquil (C_1-C_6)- $\text{SO}_2-\text{N}(\text{alquil } (\text{C}_1-\text{C}_6))-$, $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-$, [alquil (C_1-C_6)]- $\text{NH}-\text{SO}_2-$ y [alquil (C_1-C_6)]₂ $\text{N}-\text{SO}_2-$; 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), heterocicloalquilo (C_1-C_9) o cicloalquilo (C_3-C_{10}) opcionalmente sustituido; en los que dichos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos independientemente entre uno, dos, tres o cuatro radicales seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y amino; en los que cada uno de dichos sustituyentes R^8 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, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquilo (C_1-C_3), alcoxi (C_1-C_3) y amino;

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

5 cada R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en 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), hidroxilo, amino, alquilamino (C₁-C₆), [alquil (C₁-C₆)₂amino, alcoxi (C₁-C₆), perfluoroalcoxi (C₁-C₆), HO-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-O-(C=O)-, formilo, alquil (C₁-C₆)-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, alquil (C₁-C₆)-(NH)-(C=O)-, [alquil (C₁-C₆)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(alquilo (C₁-C₆))]-, H₂N-SO₂-, [alquil (C₁-C₆)]-NH-SO₂- y [alquil (C₁-C₆)₂N-SO₂-; en los que dicho alquilo (C₁-C₆) también puede estar
 10 opcionalmente sustituido adicionalmente con un arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), heterocicloalquilo (C₁-C₉) o cicloalquilo (C₃-C₁₀) opcionalmente sustituido; en los que dichos sustituyentes opcionales pueden estar independientemente sustituidos con 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
 15 sustituido adicionalmente con uno, dos, tres o cuatro radicales seleccionados independientemente entre halógeno, hidroxilo, -CF₃, -CN, alquilo (C₁-C₃), alcoxi (C₁-C₃) y amino;

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 en dicho cicloalquilo (C₄-C₁₀) y heterocicloalquilo (C₁-C₉) pueden estar unidos
 20 opcionalmente al mismo átomo de carbono y pueden tomarse opcionalmente juntos para que sean oxo;

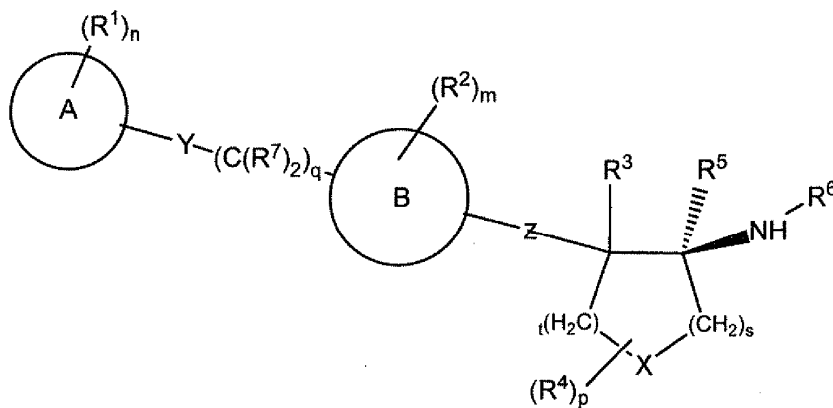
el anillo "B" es arilo (C₆-C₁₀), heteroarilo (C₁-C₉), cicloalquilo (C₄-C₁₀) o heterocicloalquilo (C₁-C₉);

"X" es -O- o >C(R⁴)₂;

"Y" está ausente; y

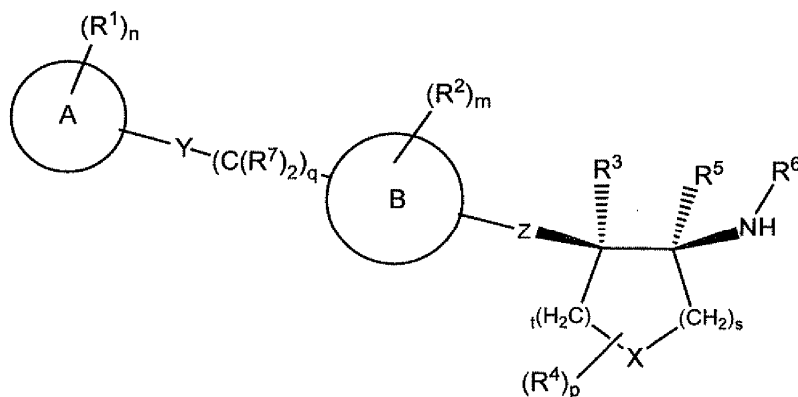
"Z" es -O-.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el
 25 que dicho compuesto es de Fórmula:



Ia

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el
 que dicho compuesto es de Fórmula:



Ib

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X es -O-.
5. Un compuesto de acuerdo con 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 que consiste en 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 R⁸.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, 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 que consiste en 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 R⁸.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo "B" es fenilo; m es cero o uno; 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 R⁸.
20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el anillo "B" es heteroarilo (C₁-C₉); m es cero o uno; 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 R⁸.
25. 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R⁴ es hidrógeno.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es:

30. *N*-(1-[4-trans-({4-[(isopropilsulfonil)amino]tetrahydrofuran-3-il)oxi}fenil]pirrolidin-3-il)acetamida;
- N*-[(3*S*,4*S*)-4-(bifenil-4-iloxi)tetrahydrofuran-3-il]propano-2-sulfonamida;
- N*-[(3*S*,4*S*)-4-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]tetrahydrofuran-3-il]propano-2-sulfonamida;
- N*-[(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]tetrahydrofuran-3-il]propano-2-sulfonamida;
- N*-[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]ciclopentil]propano-2-sulfonamida;
- N*-[(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]ciclopentil]propano-2-sulfonamida;
35. *N*-[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cianobifenil-4-il)oxi]ciclohexil]propano-2-sulfonamida;
- cis-N*-[4-(4-piridin-3-ilfenoxi)tetrahydrofuran-3-il]propano-2-sulfonamida;
- cis-N*-[4-[4-(2-tienil)fenoxi]tetrahydrofuran-3-il]propano-2-sulfonamida;
- N*-[(3*S*,4*S*)-[(2'-ciano-4'-fluorobifenil-4-il)oxi]tetrahydrofuran-3-il]propano-2-sulfonamida;
- N*-[(3*S*,4*S*)-[(4'-fluorobifenil-4-il)oxi]tetrahydrofuran-3-il]propano-2-sulfonamida;
40. *N*-[(3*S*,4*S*)-4-[(2'-etoxi-4'-fluorobifenil-il)oxi]tetrahydrofuran-3-il]propano-2-sulfonamida;
- cis-N*-[4-[[6-(5-ciano-2-tienil)piridin-3-il]oxi]tetrahydrofuran-3-il]propano-2-sulfonamida;
- cis-N*-[4-[4-(3-tienil)fenoxi]tetrahydrofuran-3-il]propano-2-sulfonamida;
- ácido 2-ciano-4'-({1*R*,2*S*)-2-[(isopropilsulfonil)amino]ciclopentil)oxi)bifenil-4-carboxílico;
- N*-[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-ciano-2,4'-difluorobifenil-4-il)oxi]ciclopentil]propano-2-sulfonamida;
45. *N*-[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-etoxi-2-fluorobifenil-4-il)oxi]ciclopentil]propano-2-sulfonamida; sulfonamida;
- N*-[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-ciano-2-fluorobifenil-4-il)oxi]ciclohexil]propano-2-sulfonamida;
- N*-[(1*S*,2*R*)-2-[(2'-ciano-2,4'-difluorobifenil-4-il)oxi]ciclohexil]propano-2-sulfonamida;
- N*-[(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-ciano-2-tienil)-3-fluorofenoxi]ciclohexil]propano-2-sulfonamida;
- N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-pirrolidin-1-ilfenoxi)ciclohexil]propano-2-sulfonamida;

N-[(1*S*,2*R*)-2-({6-[2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]piridin-3-il}oxi)ciclohexil]propano-2-sulfonamida;

N-[(1*S*,2*R*)-2-({6-[2-(trifluorometoxi)fenil]piridin-3-il}oxi)ciclohexil]propano-2-sulfonamida; o

N-[(1*S*,2*R*)-2-{{6-(5-ciano-2-tienil)piridin-3-il}oxi)ciclohexil]propano-2-sulfonamida.

- 5 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]-tetrahydrofuran-3-il}propano-2-sulfonamida.
13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que dicho compuesto es *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-ciano-2-tienil)fenoxi]-tetrahydrofuran-3-il}propano-2-sulfonamida.
- 10 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o en la prevención en un mamífero de una afección seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos neurológicos y psiquiátricos agudos, apoplejía, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, paro cardíaco, lesión neuronal hipoglucémica, demencia, enfermedad de Alzheimer, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, 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,
- 15 migraña, incontinencia urinaria, tolerancia a sustancias tóxicas, síndrome de abstinencia de sustancias tóxicas, psicosis, esquizofrenia, ansiedad, trastornos 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.
- 20 15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.