



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2445883 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 213/65 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/402 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61K 31/4453 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
C07C 311/07 (2006.01)
C07D 295/096 (2006.01)
C07D 307/22 (2006.01)
C07D 307/42 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.13
(86)	Europeisk søknadsnr	10732448.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.06.22
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.05.02
(30)	Prioritet	2009.06.26, US, 220625 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	BA ME RS
(73)	Innehaver	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017, USA
(72)	Oppfinner	FLIRI, Anton Franz Joseph, 206 Jerry Browne Road, Stonington, Connecticut 06378, USA GALLASCHUN, Randall James, 131 Sisson Road, Lebanon, Connecticut 06249, USA O'DONNELL, Christopher John, Pfizer Global Research and Development, Eastern Point Road, Groton, Connecticut 06340, USA SCHWARZ, Jacob Bradley, 7211 Balmoral Way, San Ramon, California 94582, USA SEGELSTEIN, Barbara Eileen, 16 Woodland Lane, Gales Ferry, Connecticut 06335, USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	HETEROSYKLISKE SULFONAMIDER, ANVENDELSER OG FARMASØYTISKE SAMMENSETNINGER DERAV
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 1 101 755 , WO-A1-2007/090840 , WO-A1-2009/092713 , WO-A1-2010/038167 WO-A1-2010/041162 , US-A1- 2003 073 708

HETEROSYKLISKE SULFONAMIDER, ANVENDELSER OG FARMASØYTISKE SAMMENSETNINGER DERAV

Oppfinnelsens område

5

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en hittil ukjent klasse av forbindelser med strukturen til formelen I som definert heri og farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse med formelen I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Den foreliggende beskrivelsen omfatter også fremgangsmåter for å behandle et individ ved å administrere en terapeutisk virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til individet. Disse forbindelsene er nyttige for tilstandene beskrevet heri. Den foreliggende beskrivelsen omfatter videre fremgangsmåter for å fremstille forbindelsene med formelen I og tilsvarende mellomprodukter.

15

Oppfinnelsens bakgrunn

Den primære eksitatoriske neurotransmitteren i sentralnervesystemet (CNS) hos pattedyr er aminosyre-glutamatet hvis signaltransduksjon medieres ved enten ionotropiske eller metabotropiske glutamatreseptorer (GluR). Iontropiske glutamatreseptorer (iGluR) er omfattet av tre undertyper differensiert ved deres unike responser på de tre selektive iGluR-agonistene α -amino-3-hydrokxy-5-metylisoksazol-4-propionsyre (AMPA), N-metyl-D-aspartat (NMDA) og kainat (Parsons, C. G., Danysz, W. and Lodge, D. (2002), i: Iontropic Glutamate Receptors as Therapeutic Targets (Danysz, W., Lodge, D. and Parsons, C. G. eds), s. 1–30, F.P. Graham Publishing Co., Tennessee). AMPA-reseptorer, proteinholdige homo- eller heterotetramerer omfattet av hvilken som helst kombinasjon av fire ca. 900 aminosyremonomerunderenheter, hver kodet fra et distinkt gen (Glu_{A1-A4}), idet hvert underenhetsprotein eksisterer som én av to spleisevarianter ansett som "flip" og "flop", medierer flerheten eksitatoriske synaptiske overføringer i hjernen hos pattedyr og har lenge vært foreslått å være en integrert komponent i nervekretsen som medierer kognitive prosesser (Bleakman, D. og Lodge, D. (1998) Neuropharmacology of AMPA and Kainate Receptors. Neuropharmacology 37:1187–1204). Kombinasjonen av forskjellige heterotetramere muligheter, to spleiseformer for hver av de fire iGluR-

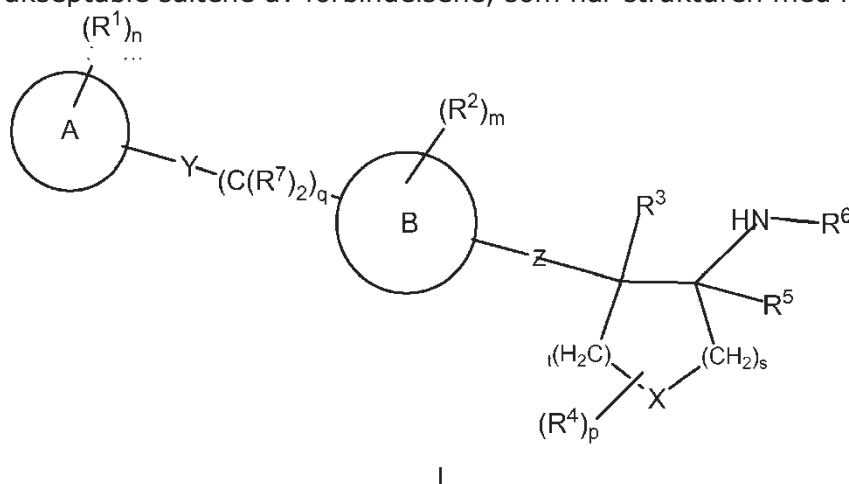
35

monomere og reseptorunderenhet-RNA-redigering med den heterogene fordelingen av AMPA-reseptorer i hele hjernen understreker myriaden av potensielle AMPA-reseptorresponsen i dette organet (Black, M. D. (2005) Therapeutic Potential of Positive AMPA Modulators and Their Relationship to AMPA Receptor Subunits. A Review of Preclinical Data. Psychopharmacology 179:154–163). AMPA-modulatorer er nå blitt et aktivt mål for legemiddelfunn (se Rogers, B. and Schmidt, C., (2006) Novel Approaches for the Treatment of Schizophrenia, Annual Reports in Medicinal Chemistry 3–21).

Forbindelser som virker som AMPA-reseptormodulatorer, er beskrevet for eksempel i WO2007/090840, WO2009/092713, WO2010/041162 og WO2010/038167.

Kort beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører forbindelser, inklusiv de farmasøytisk akseptable saltene av forbindelsene, som har strukturen med formel:



hvor hver R^1 og hver R^2 og hver R^7 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heterosykloalkyl, og (C_3-C_{10}) sykloalkyl; hvor nevnte (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heterosykloalkyl, eller (C_3-C_{10}) sykloalkyl er hver uavhengig eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R^9 ;

w er 0, 1 eller 2;

m er null, en, to eller tre;

n er null, en, to eller tre;

p er null, en, to eller tre;

q er null;

s er én og t er én; eller én av s eller t er én og den andre av s eller t er to;

5 R^3 er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl;

hver R^4 er uavhengig valgt fra hydrogen, eller (C₁-C₆)alkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl kan være eventuelt substituert med ett, to, tre eller fire halogen, -CN, eller -OR⁹;

10 eller to R^4 -grupper på det samme karbonatomet kan tas sammen for å danne et okso (=O)-radikal eller et (C₃-C₆)spirocykloalkyl;

R^5 er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl;

R^6 er (C₁-C₅) alkyl-SO₂ ;

15 hver R^8 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterosykloalkyl, og (C₃-C₁₀)sykloalkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl kan være eventuelt substituert med one, to eller tre substituenter uavhengig valgt fra hydrogen, halo, -CN, perfluor(C₁-C₆)alkyl, hydroksy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, (C₁-C₆)alkoksy, perfluor(C₁-C₆)alkoksy, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(NH)-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, H(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N((C₁-C₆)alkyl)]-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-[N((C₁-C₆)alkyl)]-, H₂N-SO₂-, [(C₁-C₆)alkyl]-NH-SO₂-, og [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl kan være i tillegg eventuelt substituert med an eventuelt substituert (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterosykloalkyl, eller (C₃-C₁₀)sykloalkyl; hvori de eventuelle substituentene kan være uavhengig substituert med fra ett, to, tre eller fire radikaler uavhengig valgt fra halogen, hydroksyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoksy, og amino; hvori hver av nevnte R^8 (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterosykloalkyl eller (C₃-C₁₀)sykloalkylsubstituent kan være eventuelt i tillegg substituert med ett, to, 20 tre eller fire radikaler uavhengig valgt fra halogen, hydroksyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoksy og amino;

25 hver R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksyl, -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, og -SO₂-N(R¹⁰)₂;

35

hver R¹⁰ er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterosykloalkyl og (C₃-C₁₀)sykloalkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl kan være eventuelt substituert med én, to eller tre substituenter uavhengig valgt fra hydrogen, halo, -CN, perfluor(C₁-C₆)alkyl,

5 hydroksy, amino, (C₁-C₆)alkylamino, [(C₁-C₆)alkyl]₂amino, (C₁-C₆)alkoksy, perfluor(C₁-C₆)alkoksy, HO-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-O-(C=O)-, formyl, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-, H₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl]-(NH)-(C=O)-, [(C₁-C₆)alkyl]₂N-(C=O)-, (C₁-C₆)alkyl-(C=O)-O-, H(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-NH-, (C₁-C₆)alkyl(C=O)-[N((C₁-C₆)alkyl)]-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-NH-, (C₁-C₆)alkyl-SO₂-[N((C₁-C₆)alkyl)]-, H₂N-SO₂-, [(C₁-C₆)alkyl]-NH-SO₂-, og [(C₁-C₆)alkyl]₂N-SO₂-;

10 hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl kan også være i tillegg eventuelt substituert med et eventuelt substituert (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterosykloalkyl eller (C₃-C₁₀)sykloalkyl; hvori de eventuelle substituentene kan være uavhengig substituert fra ett, to, tre eller fire radikaler uavhengig valgt fra halogen,

15 hydroksyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoksy, og amino; hvori hver av nevnte R¹⁰ (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₁-C₉)heterosykloalkyl, eller (C₃-C₁₀)sykloalkylsubstituent kan være eventuelt i tillegg substituert med ett, to, tre eller fire radikaler uavhengig valgt fra halogen, hydroksyl, -CF₃, -CN, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoksy, og amino;

20 R¹¹ er hydrogen eller (C₁-C₆)-alkyl;

ring "A" er (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₄-C₁₀)sykloalkyl, eller (C₁-C₉)heterosykloalkyl; hvori to av R¹ substituentene på nevnte (C₄-C₁₀)sykloalkyl og (C₁-C₉)heterosykloalkyl kan eventuelt være bundet til det samme karbonatomet og kan eventuelt tas sammen for å være okso;

25 ring "B" er (C₆-C₁₀)aryl, (C₁-C₉)heteroaryl, (C₄-C₁₀)sykloalkyl, eller (C₁-C₉)heterosykloalkyl;

"X" er -O- eller >C(R⁴)₂;

"Y" er fraværende ; og

"Z" er -O-.

30

Betegnelsen "alkyl" viser til en lineær eller forgrenet mettet, énumettet og flerumettet hydrokarbylsubstituent (dvs. en substituent oppnådd fra et hydrokarbon ved fjerning av et hydrogen) inneholdende fra ett til seks karbonatomer; og i en annen utførelsesform, fra ett til fire karbonatomer. Én- og

35 flerumettede substituent, et såkalt alkenyl, har 2 til 6 karbonatomer.

Alkenylgruppen kan eksistere som den rene E (entgegen)-formen, den rene Z (zusammen)-form, eller en hvilken som helst blanding derav. Flerumettet inkluderer flere dobbeltbindinger og en eller flere trippelbindinger. Slik trippelbinding inneholdende alkylgrupper, en såkalt alkynylgruppe, har 2 til 6 karbonatomer. Eksempel på slike substituenten inkluderer metyl, etyl, propyl (inkludert n-propyl og isopropyl), butyl (inkludert n-butyl, isobutyl, sec-butyl og tert-butyl), pentyl, isoamyl, heksyl og lignende. Eksempler på umettet alkyl inkluderer etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl (allyl), iso-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl og lignende. Eksempler på alkynyl inkluderer etynyl, propynyl, butynyl, 3,3-dimetylbutynyl og lignende.

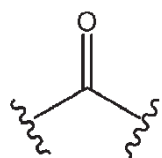
I noen tilfeller er antallet karbonatomer i en hydrokarbylsubstituent (f.eks. alkyl, alkenyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, aryl osv.) angitt ved prefikset "C_x-C_y-" hvori x er det minste og y er det høyeste antall karbonatomer i substituenten. Følgelig viser for eksempel "C₁-C₆-alkyl" til en alkylsubstituent inneholdende fra 1 til 6 karbonatomer. For å illustrere ytterligere viser C₃-C₆-sykloalkyl til mettet sykloalkyl inneholdende fra 3 til 6 karbonringatomer.

Som anvendt heri, viser betegnelsen "perfluor(C₁-C₆)alkyl" til et alkylradikal som beskrevet over substituert med en eller flere fluoriner inklusiv, men ikke begrenset til fluormetyl, difluormetyl, trifluormetyl, 2,2,2-trifluoetyl og lignende.

Begrepet "hydroksy" eller "hydroksyl" henviser til -OH. Ved anvendelse i kombinasjon med en annen term / andre termer angir prefikset "hydroksy" at substituenten som prefikset er bundet til, er substituert med én eller flere hydroksysubstituenten. Forbindelser som bærer et karbon til hvilket én eller flere hydroksysubstituenten, inkluderer for eksempel alkoholer, enoler og fenol.

Termen "cyano" (også henvist til som "nitril") betyr -CN, som også kan gjengis som -C=N.

Betegnelsen "karbonyl" betyr -C(O)-, >C=O, -(C=O)-, og kan også gjengis som:



Betegnelsen "amino" viser til -NH_2 .

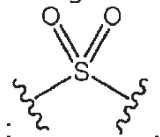
Betegnelsen "okso" viser til $=\text{O}$.

5

Betegnelsen "alkoksy" viser til et alkyl bundet til et oksygen, som også kan gjengis som: -O-R , hvori R representerer alkylgruppen. Eksempler på alkoksy inkluderer metoksy, etoksy, propoksy og butoksy.

10

Betegnelsen "sulfonyl" viser til $\text{-S(O)}_2\text{-}$, som også kan gjengis som:



Følgelig viser for eksempel, "alkyl-sulfonyl-alkyl" til alkyl- S(O)_2 -alkyl. Eksempler på alkylsulfonyl inkluderer metylsulfonyl, etylsulfonyl, og propylsulfonyl.

15

Som anvendt heri er betegnelsen "sykloalkyl" definert til å inkludere mettet eller umettet (ikke-aromatisk), broet, polysyklisk, spirocyclisk eller fusjonert polysyklisk 3- til 10-leddet hydrokarbonrings (f.eks. syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl, sykloheptyl, syklooktyl, syklononyl, bisyklo[2,2,1]heptanyl, bisyklo[3,2,1]oktanyl og bisyklo[5,2,0]nonanyl, osv.); eventuelt substituert med 1 til 5 passende substituent. Fortrinnsvis har sykloalkylgruppen 3 til 6 karbonatomer. I én utførelsesform kan sykloalkylet eventuelt inneholder én, to eller flere ikke-kumulative, ikke-aromatiske dobbelt- eller trippelbindinger. Spirosykliske ringer er én bestemt type sykloalkyl som opptrer når en ring dannes ca. ett karbonatom som sammenlignet med en fusjonert ring i hvilken en ring dannes gjennom to felles karbonatomer.

25

Som anvendt heri er betegnelsen "aryl" definert til å inkludere utelukkende karboninnholdende monosykliske eller fusjonert-ring-polysykliske (dvs. ringer som deler tilstøtende karbonatompar) grupper som har et fullstendig konjugert pi-elektronsystem. Arylgruppen har 6, 8, 9 eller 10 karbonatomer i ringen(e). Mer foretrukket har arylgruppen 6 eller 10 karbonatomer i ringen(e). Mest foretrukket har arylgruppen 6 karbonatomer i ringen(e). Som anvendt heri betyr for eksempel betegnelsen " $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ aryl" aromatiske radikaler inneholdende fra 6 til 10 karbonatomer slik som fenyl, naftyl, tetrahydronaftyl, antacenylyl, indanylyl

30

og lignende. Arylgruppen er eventuelt substituert med 1 til 5 passende substituenten.

5 Som anvendt heri er betegnelsen "heteroaryl" definert til å inkludere monosykliske eller fusjonert-ring-polysykliske aromatiske heterosykliske grupper med ett eller flere heteroatomer valgt fra O, S og N i en eller flere av ringene. Heteroarylgruppen har 5 til 12 ringatomer inklusiv ett til fem heteroatomer uavhengig valgt fra O, S, og N. En eller flere av ringene i den heterosykliske gruppen kan være helt uten heteroatomer. Fortrinnsvis har heteroarylgruppen 5
10 til 10 ringatomer inklusiv ett til fire heteroatomer. Mer foretrukket har heteroarylgruppen 5 til 8 ringatomer inklusiv ett, to eller tre heteroatomer. Mest foretrukket har heteroarylgruppen 6 til 8 ringatomer inklusiv ett eller to heteroatomer. Som anvendt heri betyr for eksempel betegnelsen "(C₁-C₉)heteroaryl" aromatiske radikaler inneholdende minst ett ringheteroatom
15 uavhengig valgt fra O, S og N og fra 1 til 9 karbonatomer slik som pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, tienyl, furyl, imidazolyl, pyrrolyl, oksazolyl (f.eks. 1,3-oksazolyl, 1,2-oksazolyl), tiazolyl (f.eks. 1,2-tiazolyl, 1,3-tiazolyl), pyrazolyl, tetrazolyl, triazolyl (f.eks. 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), oksadiazolyl (f.eks. 1,2,3-oksadiazolyl), tiadiazolyl (f.eks. 1,3,4-tiadiazolyl), kinolyl,
20 isokinolyl, benzotienyl, benzofuryl, indolyl og lignende. Heteroarylgruppen er eventuelt substituert med 1 til 5 passende substituenten.

Som anvendt heri er betegnelsen "heterosykloalkyl" definert til å inkludere en monosyklisk, broet, polysyklisk, spiroyklisk eller fusjonert polysyklisk mettet
25 eller umettet ikke-aromatisk 3 til 20-leddet ring inklusiv 1 eller flere heteroatomer uavhengig valgt fra O, S og N. En eller flere av ringene av den broede, polysykliske eller fusjonerte heterosykliske gruppen kan være helt uten heteroatomer. Eksempler på slike heterosykloalkylringer inkluderer azetidinyll, tetrahydrofuranlyll, imidazolidinyll, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl,
30 oksazolidinyll, tiazolidinyll, pyrazolidinyll, tiomorfolinyll, tetrahydrotiazinyll, tetrahydro-tiadiazinyll, morfolinyll, oksetanyl, tetrahydrodiazinyll, oksazinyll, oksatiazinyll, indolinyll, isoindolinyll, quinuclidinyll, kromanyl, isokromanyl, benzoksazinyll og lignende. Ytterligere eksempler på heterosykloalkylringene er tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl,
35 imidazolidin-4-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, 1,3-oksazolidin-3-yl, isotiazolidin, 1,3-tiazolidin-3-yl, 1,2 pyrazolidin-2-yl, 1,3-

pyrazolidin-1-yl, 1,2-tetrahydrothiazin-2-yl, 1,3 tetrahydrothiazin-3-yl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3 tetrahydrodiazin-1-yl, 1,4-oksazin-2-yl, 1,2,5-oksatiazin-4-yl og lignende. Heterosykloalkylringen er eventuelt substituert med 1 til 5 passende substituenten.

5

Dersom substituenten er beskrevet som "uavhengig valgt" fra en gruppe, er hver substituent valgt uavhengig av den andre. Hver substituent kan derfor være identisk eller forskjellig fra den/de andre substituenten(-e).

10

Når et asymmetrisk senter er til stede i en forbindelse med formel I (som heretter skal forstås å bety formel I, Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), heretter betegnet som en "forbindelse ifølge oppfinnelsen", kan forbindelsen eksistere i form av optiske isomerer (enantiomerer). I én utførelsesform omfatter den foreliggende oppfinnelsen enantiomerer og blandinger, inklusiv racemiske blandinger av forbindelsene med formel I. I en annen utførelsesform, for forbindelser med formel I som inneholder mer enn ett asymmetrisk senter, omfatter den foreliggende oppfinnelsen diastereomerformer (individuelle diastereomerer og blandinger derav) av forbindelser. Når en forbindelse med formel I inneholder en alkenylgruppe eller -enhet, kan det oppstå geometriske isomerer.

15

20

Den foreliggende oppfinnelsen omfatter de tautomere formene av forbindelser med formel I. Når strukturelle isomerer er interkonvertible *via* en lavenergibarriere, kan det oppstå tautomer isomerisme ("tautomerisme"). Dette kan ta form av protontautomeri i forbindelser med formel I inneholdende, for eksempel, en imino-, keto- eller oksimgruppe, eller såkalt valenstautomeri i forbindelser som inneholder en aromatisk molekylidel. Det følger at en enkelt forbindelse kan fremvise mer enn én type isomeri. De ulike forholdene mellom tautomerer i fast og flytende form er avhengig av de ulike substituentene på molekylet samt den bestemte krystalliseringsteknikken som er brukt til å isolere en forbindelse.

25

30

35

Når slike er mulig inkluderer egnede farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen de som er derivert fra uorganiske syrer, så som hydroklor-, hydrobrom-, hydrofluor-, bor-, fluorbor-, fosfor-, metafosfor-, salpeter-, karbon-, sulfon- og svovelsyrer, og organiske syrer som eddik-, benzensulfon-, benzo-, sitron-, etansulfon-, fumar-, glukon-, glykol-, isotion-, melke-, laktobion-, malen-, eple-, metansulfon-,

trifluormetansulfon-, suksin-, toluensulfon-, vin- og trifluoreddiksyre. Passende organiske syrer inkluderer generelt for eksempel alifatiske, sykloalifatiske, aromatiske, aralifatiske, heterosykliske, karboksyliske syrer og sulfonklassen av organiske syrer.

5

Hvis forbindelsene ifølge oppfinnelsen bærer en syreenhet, kan videre egnede farmasøytisk akseptable salter derav omfatte alkalimetallsalter, f.eks. natrium- eller kaliumsalter, alkalijordmetallsalter, f.eks. kalsium- eller magnesiumsalter, og salter dannet med egnede organiske ligander, f.eks. kvaternære ammoniumsalter. I en annen utførelsesform dannes basesalter fra basesalter som danner ikke-toksiske salter, inkludert aluminum-, arginin-, benzatin-, kolin-, dietylamin-, diolamin-, glysin-, lysin-, meglumin-, olamin-, trometamin- og zinksalter.

10

15

I én utførelsesform kan hemisalter av syrer og baser kan også dannes, for eksempel hemisulfat- og hemikalsiumsalter.

20

Den foreliggende oppfinnelsen inkluderer også isotopmerkede forbindelser, som er identiske med dem nevnt i formel I, bortsett fra at ett eller flere atomer er erstattet med et atom med atommasse eller massetall som er forskjellig fra atommassen eller massetallet som vanligvis finnes i naturen. Eksempler på isotoper som kan inngå i forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer isotoper av hydrogen, karbon, nitrogen, oksygen, fosfor, svovel, fluor og klor, slik som ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{11}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , og ^{36}Cl , respectively. Forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen og farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene som inneholder de ovennevnte isotopene og/eller andre isotoper av andre atomer, er omfattet av denne oppfinnelsen. Isotopisk merkede forbindelser ifølge den foreliggende oppfinnelsen, f.eks. de hvori radioaktive isotoper slik som ^3H , ^{14}C er inkorporert, er nyttige i legemiddel- og/eller substratvevstribusjonsassayer. Tritierte isotoper, *dvs.* ^3H , og karbon-14, *dvs.* ^{14}C , er særlig foretrukket for deres enkle fremstilling og detekterbarhet. Videre kan substitusjon med tyngre isotoper slik som deuterium, *dvs.* ^2H , tilby visse terapeutiske fordeler på grunn av større metabolsk stabilitet, f.eks. økt halveringstid *in vivo* eller reduserte doseringskrav, og kan derfor foretrekkes under visse omstendigheter. Isotopisk merkede forbindelser med formel I ifølge oppfinnelsen kan generelt fremstilles ved å utføre fremgangsmåtene beskrevet i

25

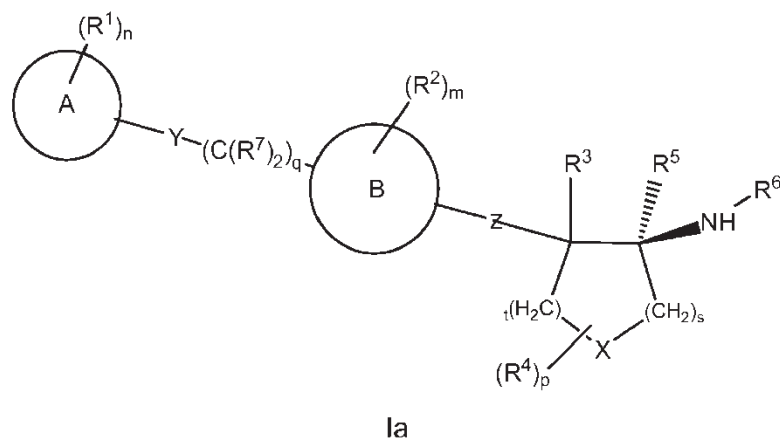
30

35

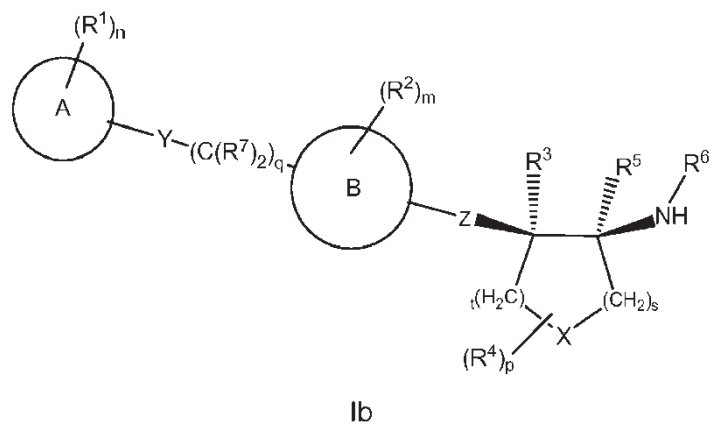
skjemaene og/eller eksemplene nedenfor ved substituering av et lett tilgjengelig isotopisk merket reagens med et ikke-isotopisk merket reagens.

Én utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører forbindelser med formelen:

5

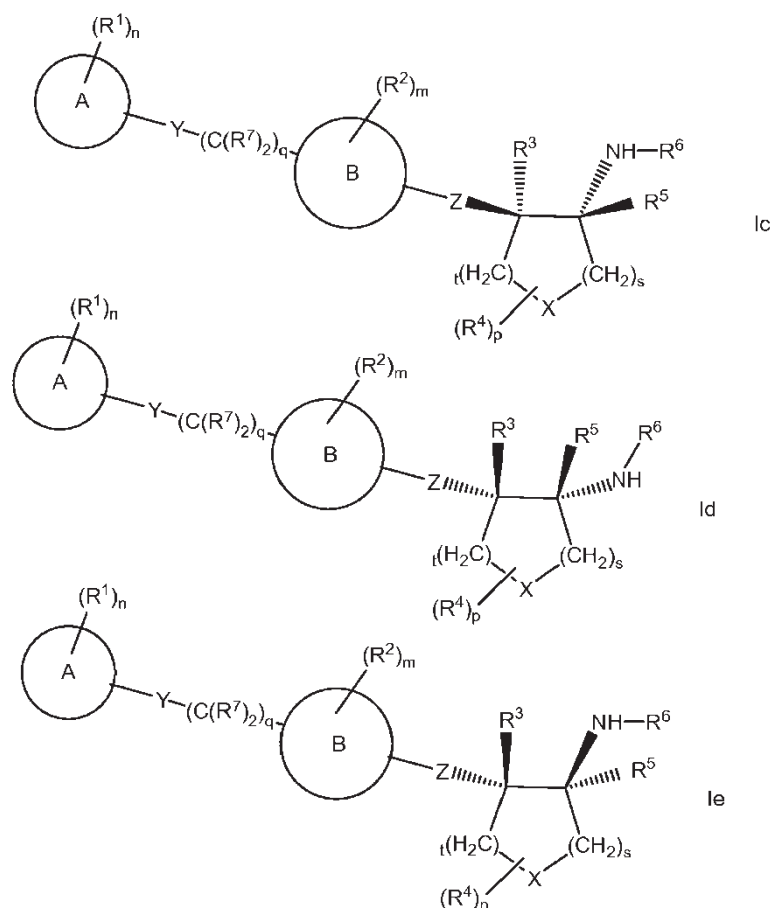


En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører forbindelser med formelen:



10

Fagmannen vil erkjenne at forbindelser med formel I kan eksistere som alternative stereoisomerer inklusiv det følgende:



En utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen (de såkalte etere) vedrører forbindelser med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori "Z" er -O-

5

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen (de såkalte furaner eller pyraner) vedrører forbindelser med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori X er -O-. De foreliggende oppfinnerne har en bestemt interesse for disse furaner og pyraner, særlig ettersom de kan segregeres i henhold til kombinasjoner med andre utførelsesformer av hvilke "Z"-utførelsesformen særskilt skal fremheves.

10

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen (de såkalte syklopentylter eller sykloheksyler) vedrører forbindelser med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori X er >C(R⁴)₂, mer spesifikt hvori hver R⁴ er hydrogen. De foreliggende oppfinnerne har også en bestemt interesse for disse syklopentylter eller sykloheksyler særlig ettersom de kan segregeres i henhold til

15

kombinasjoner med andre utførelsesformer, av hvilke "Z"-utførelsesformen særskilt skal fremheves.

5 En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori ring "A" er fenyl; mer spesifikt hvori n er null, én eller to; mer spesifikt hvori R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, og (C_1-C_6) alkyl; hvori nevnte (C_1-C_6) alkyl er eventuelt substituert med én, to, tre eller
10 fire R^9 . De foreliggende oppfinnerne har også en bestemt interesse for disse "A"-fenylforbindelsene særlig ettersom de kan segregeres i henhold til kombinasjoner med andre utførelsesformer, av hvilke "syklopentyl" eller "sykloheksyl" og/eller "Z"-utførelsesformene særskilt skal fremheves.

15

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori ring "A" er (C_1-C_9) heteroaryl; mer spesifikt hvori n er null, én eller to; og mer spesifikt hvori R^1 er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, og (C_1-C_6) alkyl; hvori nevnte (C_1-C_6) alkyl er eventuelt substituert med
20 én, to, tre eller fire R^9 . De foreliggende oppfinnerne har også en bestemt interesse for disse "A" (C_1-C_9) heteroarylforbindelser særlig ettersom de kan segregeres i henhold til kombinasjoner med andre utførelsesformer, av hvilke
25 "X-" "syklopentyl-" eller "sykloheksyl-" og/eller "Z"-utførelsesformene særskilt skal fremheves.

30

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori ring "A" er (C_1-C_9) heterosykloalkyl; mer spesifikt hvori n er null, én eller to; og mer spesifikt hvori R^1 er valgt fra gruppen bestående av okso, hydrogen, halogen, hydroksyl, $-CF_3$, $-CN$, $-(C=O)R^8$, $-O-(C=O)-R^8$, $-(NR^8)-(C=O)-R^8$, $-(C=O)-OR^8$, $-(C=O)-N(R^8)_2$, $-OR^8$, $-O-(C=O)-OR^8$, $-O-(C=O)-N(R^8)_2$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-(NR^8)-SO_2-R^8$, $-S(O)_wR^8$, $-SO_2-N(R^8)_2$, og (C_1-C_6) alkyl; hvori nevnte (C_1-C_6) alkyl er eventuelt
35 substituert med én, to, tre eller fire R^9 . De foreliggende oppfinnerne har også en bestemt interesse for disse "A" (C_1-C_9) heterosykloalkylforbindelser, særlig

ettersom de kan segregeres i henhold til kombinasjoner med andre utførelsesformer, av hvilke "X-" "syklopentyl-" eller "sykloheksyl-" og/eller "Z"-utførelsesformene særskilt skal fremheves.

5 En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori ring "A" er (C₄-C₁₀)sykloalkyl; mer spesifikt hvori n er null, én eller to; og mer spesifikt hvori R¹ er valgt fra gruppen bestående av okso, hydrogen, halogen, hydroksyl, -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, og (C₁-C₆)alkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl er eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R⁹. De foreliggende oppfinnerne har også en bestemt interesse for disse "A" (C₄-C₁₀)sykloalkylforbindelser særlig ettersom de kan segregeres i henhold til kombinasjoner med andre utførelsesformer, av hvilke "X-" "syklopentyl-" eller "sykloheksyl-" og/eller "Z"-utførelsesformene særskilt skal fremheves.

20 En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori R¹ er (C₁-C₆)alkoksy, (C₁-C₆)alkyl, cyano eller halogen og er i *orto*- eller *para*-posisjonen relativt til Y.

25 En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori ring "B" er fenyl; mer spesifikt hvori m er null eller én; mer spesifikt hvori R² er hydrogen, halogen, hydroksyl, -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, og (C₁-C₆)alkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl er eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R⁹. De foreliggende oppfinnerne har også hatt en bestemt interesse for disse "B"-fenylforbindelsene, særlig ettersom de kan segregeres i henhold til kombinasjoner med andre utførelsesformer, av hvilke "X-" "syklopentyl-" eller "sykloheksyl-" og/eller "Z"-utførelsesformene særskilt skal fremheves. Hver av disse utførelsesformene danner også ytterligere utførelsesformene av interesse med "A"-ringutførelsesformene beskrevet over.

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori ring "B" er (C₁-C₉)heteroaryl; mer spesifikt hvori m er null eller én; og mer spesifikt hvori R² er hydrogen, halogen, hydroksyl, -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, og (C₁-C₆)alkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl er eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R⁹. De foreliggende oppfinnerne har også hatt en bestemt interesse for disse "B" (C₁-C₉)heteroarylforbindelser særlig ettersom de kan segregeres i henhold til kombinasjoner med andre utførelsesformer, av hvilke "X"- "syklopentyl-" eller "sykloheksyl-" og/eller "Z"-utførelsesformene særskilt skal fremheves. Hver av disse utførelsesformene danner også ytterligere utførelsesformer av interesse med "A"-ringutførelsesformene beskrevet over.

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori ring "B" er (C₁-C₉)heterosykloalkyl; mer spesifikt hvori n er null eller én; og mer spesifikt hvori R² er hydrogen, halogen, hydroksyl, -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, og (C₁-C₆)alkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl er eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R⁹. De foreliggende oppfinnerne har også hatt en bestemt interesse for disse "B" (C₁-C₉)heterosykloalkylforbindelser særlig ettersom de kan segregeres i henhold til kombinasjoner med andre utførelsesformer, av hvilke "X"- "syklopentyl"- eller "sykloheksyl"- og/eller "Z"-utførelsesformene særskilt skal fremheves. Hver av disse utførelsesformene danner også ytterligere utførelsesformene av interesse med "A"-ringutførelsesformene beskrevet over.

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori ring "B" er (C₄-C₁₀)sykloalkyl; mer spesifikt hvori m er null eller én; og mer spesifikt hvori R² er hydrogen, halogen, hydroksyl, -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, og (C₁-C₆)alkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl er eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R⁹. De foreliggende oppfinnerne har også hatt en bestemt interesse for disse "B" (C₄-C₁₀)sykloalkylforbindelsene, særlig ettersom de kan segregeres i henhold til

kombinasjoner med andre utførelsesformer, av hvilke "X"- "syklopentyl"- eller "sykloheksyl"- og/eller "Z"-utførelsesformene særskilt skal fremheves. Hver av disse utførelsesformene danner også ytterligere utførelsesformene av interesse med "A"-ringutførelsesformene beskrevet over.

5

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori R^2 er (C_1-C_6) alkoksy, (C_1-C_6) alkyl, cyano eller halogen.

10

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori R^2 er hydrogen.

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori R^4 er hydrogen.

15

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori p er to og begge R^4 er tatt sammen for å danne okso.

20

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori p er to og hver R^4 er (C_1-C_6) alkyl.

25

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori q er null.

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori Y er fraværende.

30

En annen utførelsesform ifølge den foreliggende oppfinnelsen vedrører en forbindelse med formelen I (eller Ia, Ib, Ic, Id eller Ie), hvori R^6 er (C_1-C_5) alkyl- SO_2 -.

35

En annen utførelsesform av oppfinnelsen vedrører også hver av de enkelte forbindelsene beskrevet som eksempel 1-54 i eksempeldelen i denne spesifikasjonen, og farmasøytisk akseptable salter derav.

Spesifikt foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen inkluderer:

- Propan-2-sulfonsyre [(3S,4S)-4-(2'-cyano-bifenyl-4-yloksy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amid;
- 5 Propan-2-sulfonsyre [(3S,4S)-4-(2'-cyano-4'-fluor-bifenyl-4-yloksy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amid;
- Propan-2-sulfonsyre [(3S,4S)-4-(2',4'-difluor-bifenyl-4-yloksy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amid;
- Propan-2-sulfonsyre {(3S,4S)-4-[4-(5-cyano-tiofen-2-yl)-fenoksy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid;
- 10 Propan-2-sulfonsyre {(1S,2R)-2-[4-(5-cyano-tiofen-2-yl)-3-fluor-fenoksy]-syklopentyl}-amid;
- Propan-2-sulfonsyre {(1S,2R)-2-[4-(5-cyano-tiofen-2-yl)-fenoksy]-syklopentyl}-amid;
- 15 Propan-2-sulfonsyre {(1S,2R)-2-[3-fluor-4-(2-metansulfonylamino-etyl)-fenoksy]-syklopentyl}-amid;
- Propan-2-sulfonsyre {(3S,4S)-4-[5-(2-cyano-fenyl)-pyridin-2-yloksy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid;
- Propan-2-sulfonsyre {(1S,2R)-2-[6-(2-cyano-4-fluor-fenyl)-pyridin-3-yloksy]-sykloheksyl}-amid; og
- 20 Propan-2-sulfonsyre {(1S,2R)-2-[6-(5-cyano-tiofen-2-yl)-pyridin-3-yloksy]-sykloheksyl}-amid;
- eller farmasøytisk akseptable salter derav.
- Andre spesifikke forbindelser ifølge oppfinnelsen, og de farmasøytisk akseptable saltene derav, inkluderer det følgende:
- 25 Propan-2-sulfonsyre [4-(4-benzyl-fenoksy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amid;
- Propan-2-sulfonsyre {4-[4-(1-fenyl-etyl)-fenoksy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid;
- Propan-2-sulfonsyre {4-[4-(hydroksy-fenyl-metyl)-fenoksy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid;
- 30 Propan-2-sulfonsyre [4-(4-benzoyl-fenoksy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amid;
- Propan-2-sulfonsyre [4-(4-fenoksymetyl-fenoksy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amid;
- Propan-2-sulfonsyre {4-[4-(pyrrolidin-1-karbonyl)-fenoksy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid;

Propan-2-sulfonsyre {4-[3-fluor-4-(2-okso-pyrrolidin-1-ylmetyl)-fenoksy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid;

Propan-2-sulfonsyre {4-[4-(1,1-diokso-1 λ 6*-isotiazolidin-2-ylmetyl)-fenoksy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid;

5 Propan-2-sulfonsyre [4-(4-fenoksy-fenoksy)-tetrahydro-furan-3-yl]-amid;

N-{4-[4-(propan-2-sulfonylamino)-tetrahydro-furan-3-yloksy]-fenyl}-benzamid;

Propan-2-sulfonsyre {4-[4-(2-okso-pyrrolidin-1-yl)-fenoksy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid;

10 2-[2-fluor-4-(tetrahydro-furan-3-yloksy)-fenyl]-isotiazolidin 1,1-dioksid;
forbindelse med propan-2-sulfonsyreamid;

N-[4-(2'-cyano-bifenyl-4-yloksy)-tetrahydro-furan-3-yl]-metansulfonamid;

3-[4-(2'-cyano-bifenyl-4-yloksy)-tetrahydro-furan-3-yl]-1,1-dimetyl-sulfonylurea;

15 Propan-2-sulfonsyre {4-[5-(2-cyano-fenyl)-pyridin-2-yloksy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid; og

Propan-2-sulfonsyre {4-[5-(2-cyano-fenyl)-pyrimidin-2-yloksy]-tetrahydro-furan-3-yl}-amid.

20 Forbindelsene med formelen I og de farmasøytisk akseptable saltene derav er nyttige for behandling av en rekke nevrologiske og psykiatriske sykdommer assosiert med glutamatdysfunksjon, inkludert: akutte nevrologiske og psykiatriske sykdommer slik som hjerneskader etter bypass-kirurgi og transplantasjon, slag, cerebral iskemi, ryggradstraume, hodetraume, perinatal hypoksi, hjertestans, hypoglykemisk nevronal skade, demens (inkludert AIDS-indusert demens), Alzheimers sykdom, Huntingtons chorea, amyotrof lateral sklerose, okulær skade, retinopati, kognitive lidelser, idiopatisk og legemiddelindusert Parkinsons sykdom, muskulære spasmer og lidelser assosiert med muskulær spastisitet inkludert tremorer, epilepsi, konvulsjoner, migrene (inkludert migrenehodepine), urininkontinens, stofftoleranse, stoffabstinens (inkludert stoffer slik som opiater, nikotin, tobakkprodukter, alkohol, benzodiazepiner, kokain, seditativer, hypnotika, osv.), psykose, schizofreni, angst (inkludert generalisert angstlidelse, sosial angstlidelse, panikklidelse, posttraumatisk stresslidelse og obsessiv kompulsiv lidelse), humørlidelser (inkludert depresjon, mani, bipolare lidelser), trigeminal nevralgi, hørselstap,

25

30

tinnitus, makuladegenerasjon i øyet, brekning, hjerneødem, smerte (inkludert akutte og kroniske smertetilstander, alvorlig smerte, intraktabel smerte, nevropatisk smerte og posttraumatisk smerte), tardiv dyskinesi, søvnlidelser (inkludert narkolepsi), ADHD, ADD og atferdslidelse. I én utførelsesform tilveiebringer oppfinnelsen følgende anvendelse for behandling av en tilstand hos et pattedyr, slik som et menneske, valgt fra tilstandene ovenfor, av en forbindelse med formelen I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. Pattedyret er foretrukket et pattedyr med behov for slik behandling eller forebygging.

Betegnelsen "behandle" som anvendt heri, med mindre noe annet er angitt, betyr å reversere, lindre, modulere, inhibere progresjonen av eller forebygge lidelsen eller tilstanden for hvilken en slik betegnelse gjelder, eller ett eller flere symptomer på en slik lidelse eller tilstand. Betegnelsen "behandling" som anvendt heri, med mindre noe annet er angitt, betyr det å behandle, slik "behandle" er definert umiddelbart ovenfor.

Som et eksempel tilveiebringer oppfinnelsen en anvendelse for å behandle en tilstand valgt fra migrene, angstlidelser, schizofreni og epilepsi. Eksempel på angstlidelser er generalisert angstlidelse, sosial angstlidelse, panikklidelse, posttraumatisk stresslidelse og obsessiv-kompulsiv lidelse. Som et annet eksempel tilveiebringer oppfinnelsen en anvendelse for behandling av depresjon valgt fra alvorlig depresjon, kronisk depresjon (dystymi), sesongmessig depresjon (sesongmessig affektiv lidelse), psykotisk depresjon og fødselsdepresjon. Som et annet eksempel tilveiebringer oppfinnelsen en anvendelse for behandling av en søvnlidelse valgt fra insomnia og søvnmangel.

I en annen utførelsesform omfatter oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse med formelen I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for behandling av en tilstand hos et pattedyr, slik som et menneske, hvori tilstanden er valgt fra gruppen bestående av aterosklerotiske kardiovaskulære sykdommer, cerebrovaskulære sykdommer og perifere arterielle sykdommer, til pattedyret. Pattedyret er foretrukket et pattedyr med behov for slik behandling eller forebygging. Andre tilstander som kan behandles ifølge den foreliggende oppfinnelsen, inkluderer hypertensjon og angiogenese.

I en annen utførelsesform tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse med formelen I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for behandling av nevrologiske og psykiatriske sykdommer assosiert med glutamatdysfunksjon hos et pattedyr.

5

Forbindelsen med formelen I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav anvendes eventuelt i kombinasjon med et annen aktivt middel. Et slikt aktivt middel kan være for eksempel et atypisk antipsykotikum eller en AMPA-potensiator. En annen utførelsesform ifølge oppfinnelsen tilveiebringer følgende fremgangsmåter for å behandle nevrologiske og psykiatriske sykdommer assosiert med glutamatdysfunksjon, omfattende å administrere til et pattedyr en virkningsfull mengde av en forbindelse med formelen I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og videre omfattende å administrere et annet aktivt middel.

10

15

Betegnelsen "et annet aktivt middel" som anvendt heri betyr hvilket som helst annet terapeutisk middel enn forbindelsen med formelen (I) eller salt derav, som er nyttig for behandling av en lidelse hos et individ. Eksempel på ytterligere terapeutiske middel inkluderer antidepressiva, antipsykotika, smertestillende middel, anti-Alzheimers-middel og angstdempende middel. Eksempel på særlige klasser av antidepressiva som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene ifølge oppfinnelsen, inkluderer norepinefringjenopptaksinhibitorer, selektive serotoningjenopptaksinhibitorer (SSRI-er), NK-1-reseptorantagonister, monoaminoksidaseinhibitorer (MAOI-er), reversible inhibitorer av monoaminoksidase (RIMA-er), serotonin- og noradrenalingjenopptaksinhibitorer (SNRI-er), kortikotropinfrisettingsfaktor (CRF)-antagonister, α -adrenoreseptorantagonister og atypiske antidepressiva. Egnede norepinefringjenopptaksinhibitorer inkluderer tertiæramintrisyklika og sekundæramintrisyklika. Eksempel på egnede tertiæramintrisyklika og sekundæramintrisyklika inkluderer amitriptylin, klomipramin, doksepin, imipramin, trimipramin, dotiepin, butriptylin, iprindol, lofepramin, nortriptylin, protriptylin, amoksapin, desipramin og maprotilin. Eksempel på egnede selektive serotoningjenopptaksinhibitorer inkluderer fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin og sertralin. Eksempel på monoaminoksidaseinhibitorer inkluderer isokarboksazid, fenelzin og tranylsyklopramin. Eksempel på egnede reversible inhibitorer av monoaminoksidase inkluderer moklobemid. Eksempel på egnede serotonin- og noradrenalingjenopptaksinhibitorer som anvendes i den foreliggende

20

25

30

35

oppfinnelsen, inkluderer venlafaksin. Eksempel på egnede atypiske antidepressiva inkluderer bupropion, litium, nefazodon, trazodon og viloksazin. Eksempel på anti-Alzheimers-middel inkluderer dimebon, NMDA-reseptorantagonister slik som memantin; og kolinesteraseinhibitorer slik som donepezil og galantamin. Eksempel på egnede klasser av angstdempende middel som kan anvendes i kombinasjon med forbindelsene ifølge oppfinnelsen, inkluderer benzodiazepiner og serotonin 1A (5-HT1A)-agonister eller -antagonister, spesielt partielle 5-HT1A-agonister og kortikotropinfrisettingsfaktor (CRF)-antagonister. Egnede benzodiazepiner inkluderer alprazolam, klordiazepoksid, klonazepam, klorazepat, diazepam, halazepam, lorazepam, oksazepam og prazepam. Egnede 5-HT1A-reseptoragonister eller -antagonister inkluderer buspiron, flesinoksan, gepiron og ipsapiron. Egnede atypiske antipsykotika inkluderer paliperidon, bifeprunox, ziprasidon, risperidon, aripiprazol, olanzapin og kvetiapin. Egnede nikotinacetylkolinagonister inkluderer isproniklin, vareniklin og MEM 3454. Smertedempende middel inkluderer pregabalin, gabapentin, klonidin, neostigmin, baklofen, midazolam, ketamin og ziconotid.

Oppfinnelsen vedrører også farmasøytiske sammensetninger omfattende en forbindelse med formelen I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

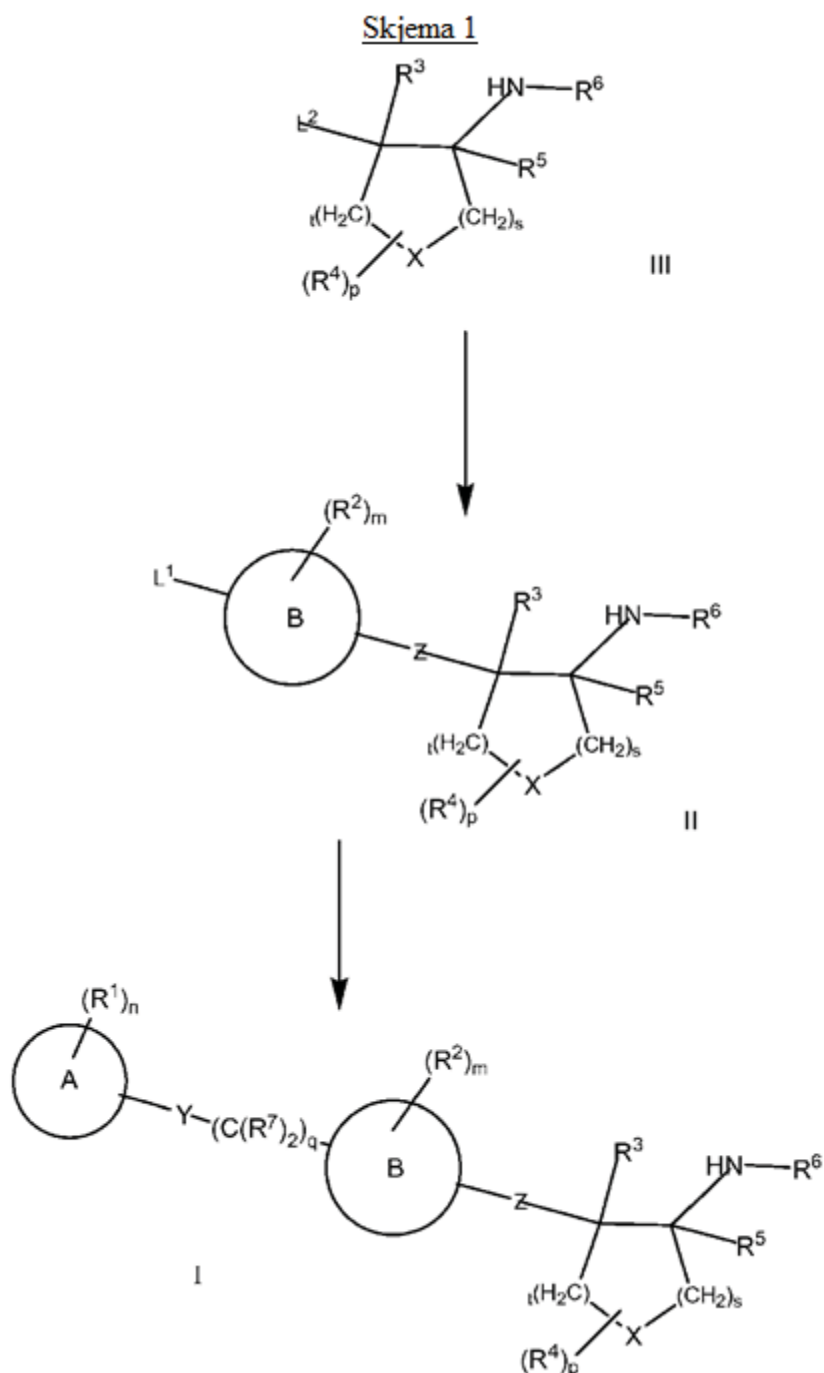
Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Forbindelsene med formelen I kan fremstilles ved fremgangsmåtene beskrevet nedenfor, sammen med syntetiske fremgangsmåter som er kjent i den organisk kjemiteknikken, eller modifiseringer og derivatiseringer som er kjent for fagmannen.

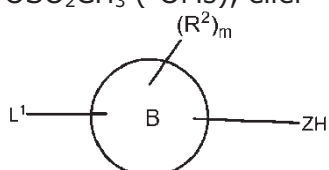
Under hvilke som helst av følgende syntetiske sekvenser kan det være nødvendig og/eller ønskelig å beskytte sensitive eller reaktive grupper på hvilke som helst av de berørte molekylerne. Dette kan oppnås ved hjelp av konvensjonelle beskyttelsesgrupper, slik som dem beskrevet i T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999, hvortil det henvises, og som i sin helhet skal anses som opptatt heri.

Slik fagmannen vil forstå, er anvendelsen av formel I praktisk, og oppfinnelsen skal forstås å inkludere enhver art som hører derunder som om den var individuelt anført heri. Oppfinnelsen vedrører således hver art separat, og hvilke som helst kombinasjoner av slike arter. I følgende skjema er R^1 til og med R^{11} , m , n , p , q , s , t , w , A , B , X , Y og Z nærmere bestemt som definert ovenfor.

5

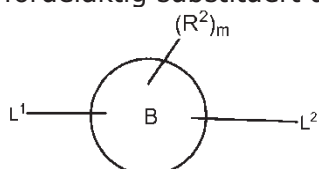


Skjema 1 viser fremstillingen av forbindelser med formelen I. Under henvisning til skjema 1 kan et arylhalid med formelen II, hvori L^1 er jod, brom eller et triflat, være bundet til en fordelaktig substituert arylborsyre med struktur $(R^1)_n$ -ArB(OH)₂, hvori Ar representerer en fordelaktig substituert aryl- eller heteroarylgruppe og B er bor, under standard palladiumkatalyserte kryssbindingsreaksjonsbetingelser som er velkjent for fagmannen for å tilveiebringe forbindelsen med formelen I. [Suzuki, A. Journal of Organometallic Chemistry, 576, 147–169 (1999), Miyaura and Suzuki, Chemical Reviews, 95, 2457–2483 (1995).] Forbindelsene med formel II kan fremstilles fra forbindelsene med formel III via fortrenning av L^2 , hvori L^2 kan være halo, -OSO₂CH₃ (-OMs), eller -OSO₂CF₃ (-OTf), med en reaktant



hvori Z er O. Typiske betingelser involverer reaksjon i et organisk løsemiddel slik som acetonitril i nærvær av en base slik som cesiumkarbonat ved forhøyet temperatur slik som 150 °C.

Forbindelsen med formelen III kan konverteres til en forbindelse med formelen II, hvori L^2 er ZH og Z er O, ved nukleofil aromatisk substitusjonsreaksjon (slik som reaksjon med et aryltinn, slik som SnAr) med et fordelaktig substituert arylreagens



hvori L^2 er halo eller -OSO₂CF₃ (-OTf) ifølge fremgangsmåter som er analoge med de som er beskrevet i Withbroe, G. J.; Singer, R. A.; Sieser, J. E. "Streamlined Synthesis of the Bippyphos Family of Ligands and Cross-Coupling Applications" Org. Process Res. Dev. 2008, 12, 480–489. Typiske betingelser involverer reaksjon i et organisk løsemiddel, slik som etanol i nærvær av en base, slik som kaliumhydroksid, en katalysator, slik som et palladium (slik som Pd₂(dba)₃) og en ligand, slik som 1-[2-[bis(tert-butyl)fosfino]fenyl]-3,5-difenyl-1-H-pyrazol (bippyfos), ved forhøyet temperatur slik som 80 °C.

En forbindelse med formelen I kan alternativt fremstilles fra en forbindelse med formelen II, hvori L^1 er en silylgruppe (slik som trimetylsilyl), ved først å

konvertere silylgruppen til et halid, slik som ved reaksjon med et halogeneringsreagens slik som kaliumbromid/*N*-klorsuksinimid (NCS) i nærvær av en syre (slik som eddiksyre) etterfulgt av arylering som beskrevet ovenfor. Egnede løsemiddel for halogeneringen inkluderer alkoholer slik som metanol eller etanol. Reaksjonen kan utføres ved en temperatur på ca. 10 °C til ca. 60 °C i ca. 10 til ca. 120 minutter.

Forbindelsen med formelen II kan fremstilles fra en forbindelse med formelen III ved binding med et fordelaktig substituert aryl Grignard i et eterealt løsemiddel slik som THF ved ca. -30 °C til rundt romtemperatur. En katalysator, slik som palladium eller kobber, kan lette reaksjonen.

Forbindelsene med formelen III er kommersielt tilgjengelige eller kan fremstilles ved fremgangsmåter som er velkjent for fagmannen, eller kan fremstilles ved rutinefremgangsmåter som er kjent i teknikken (slik som fremgangsmåtene beskrevet i standardoppslagsverk slik som COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS, bd. I-VI (publisert av Wiley-Interscience)).

Forbindelsene med formelen I kan separeres i de enantiomert rene isomerene ifølge fremgangsmåter som er velkjent for fagmannen og beskrevet detaljert under Eksempel heri.

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen kan anvendes i form av salter avledet fra uorganiske eller organiske syrer. Syreaddisjonssaltene av baseforbindelsene ifølge denne oppfinnelsen fremstilles uten videre ved å behandle baseforbindelsen med en i det vesentlige tilsvarende mengde av det valgte mineralet eller den organiske syren i et vandig løsemiddelmedium eller i et egnet organisk løsemiddel slik som metanol eller etanol. Ved forsiktig fordamping av løsemiddelet kan det ønskede faste saltet oppnås.

Basesalter kan enkelt fremstilles ved å behandle de tilsvarende sure forbindelsene med en vandig løsning inneholdende de ønskede farmasøytisk akseptable kationene, og deretter fordampe den resulterende løsningen til tørrhet, foretrukket under redusert trykk. De kan alternativt også fremstilles ved å blande lavere alkanoliske løsninger av de sure forbindelsene og det ønskede alkalimetallalkoksidet sammen og deretter fordampe den resulterende løsningen til tørrhet på samme måte som før. I alle tilfeller benyttes støkiometriske

mengder av reagenser foretrukket for å sikre fullføring av reaksjonen og maksimale produktutbytter.

5 Hvis et salt er ment å bli administrert til en pasient (i motsetning til for eksempel et som anvendes i en *in vitro*-sammenheng), er saltet foretrukket farmasøytisk akseptabelt. Betegnelsen "farmasøytisk akseptabelt salt" betyr et salt fremstilt ved å kombinere en forbindelse med formelen I med en syre hvis anion, eller en base hvis kation, generelt anses egnet for humant forbruk. Farmasøytisk akseptable salter er særlig nyttige som produkter av fremgangsmåtene ifølge 10 den foreliggende oppfinnelsen på grunn av deres større vandige løselighet i forhold til morforbindelsen. For medisinsk anvendelse er saltene av forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen ikke-toksiske "farmasøytisk akseptable salter".

15 En forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres typisk i en mengde som er virkningsfull for å behandle eller forebygge en tilstand som beskrevet heri. Forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres ved hvilken som helst egnet vei i form av en farmasøytisk sammensetning tilpasset en slik vei, og i en dose som er virkningsfull for den tiltenkte behandlingen eller forebyggingen. Terapeutisk virkningsfulle doser av forbindelsene som er nødvendige for å behandle eller 20 forebygge progresjonen av den medisinske tilstanden, kartlegges enkelt av fagmannen ved anvendelse av prekliniske og kliniske tilnærminger som er kjent i legevitskapen.

25 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan administreres oralt. Oral administrering kan involvere svelging, slik at forbindelsen trenger inn i mage-tarm-kanalen, eller det kan benyttes bukkal eller sublingval administrering, hvorved forbindelsen trenger inn i blodstrømmen direkte fra munnen.

30 I en annen utførelsesform kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres direkte i blodomløpet, i musklene eller i et indre organ. Egnede middel for parenteral administrering inkluderer intravenøs, intraarteriell, intraperitoneal, intratekal, intraventrikulær, intrauretral, intrasternal, intrakraniell, intramuskulær og subkutan. Egnede innretninger for parenteral administrering inkluderer nåleinjektorer (inkludert mikronåleinjektorer), nålefrie injektorer og 35 infusjonsteknikker.

I en annen utførelsesform kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres topisk til huden eller slimhinnene, dvs. dermalt eller transdermalt. I en annen utførelsesform kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres intranasalt eller ved inhalering. I en annen utførelsesform kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres rektalt eller vaginalt. I en annen utførelsesform kan forbindelsene ifølge oppfinnelsen administreres direkte til øyet eller øret.

Doseringsregimet for forbindelsene og/eller sammensetningene inneholdende forbindelsene er basert på en rekke faktorer, inkludert pasientens type, alder, vekt, kjønn og medisinske tilstand; tilstandens alvorlighetsgrad; administreringsveien; og den særlige benyttede forbindelsens aktivitet. Doseringregimet kan således variere mye. Doseringsnivåer i størrelsesordenen fra ca. 0,01 mg til ca. 100 mg per kilogram kroppsvekt per dag er nyttige i behandlingen eller forebyggingen av ovenstående indikerte tilstander. I én utførelsesform er den totale daglige dosen av en forbindelse ifølge oppfinnelsen (administrert i enkelte eller delte doser) typisk fra ca. 0,01 til ca. 100 mg/kg. I en annen utførelsesform er total daglig dose av forbindelsen ifølge oppfinnelsen fra ca. 0,1 til ca. 50 mg/kg, og i en annen utførelsesform fra ca. 0,5 til ca. 30 mg/kg (dvs. mg forbindelse ifølge oppfinnelsen per kg kroppsvekt). I én utførelsesform er doseringen fra 0,01 til 10 mg/kg/dag. I en annen utførelsesform er doseringen fra 0,1 til 1,0 mg/kg/dag. Doseringensammensetninger kan inneholde slike mengder eller undermultipler derav for å utgjøre den daglige dosen. I mange tilfeller vil administreringen av forbindelsen bli gjentatt en rekke ganger i løpet av en dag (typisk høyst 4 ganger). Multidoser per dag kan om ønsket typisk anvendes for å øke den totale daglige dosen.

For oral administrering kan sammensetningene tilveiebringes i form av tablettar inneholdende 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 eller 500 milligram av den aktive ingrediensen for den symptomatiske justeringen av doseringen til pasienten. Et medikament inneholder typisk fra ca. 0,01 mg til ca. 500 mg av den aktive ingrediensen, eller i en annen utførelsesform fra ca. 1 mg til ca. 100 mg av aktiv ingrediens. Intravenøst kan doser være fra ca. 0,1 til ca. 10 mg/kg/minutt under en infusjon ved konstant rate.

Egnede individer ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer pattedyrindivider. Pattedyr ifølge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til, hundedyr, kattedyr, kveg, geiter, hestedyr, sauer, svin, gnagere, harer, primater og lignende, og omfatter pattedyr in utero. I én utførelsesform er mennesker egnede individer. Mennesker kan være av begge kjønn og i hvilken som helst utviklingsfase.

I en annen utførelsesform omfatter oppfinnelsen anvendelse av én eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen for fremstilling av et medikament for behandling eller forebygging av tilstandene anført heri.

For behandling eller forebygging av tilstandene nevnt ovenfor kan en forbindelse ifølge oppfinnelsen administreres som forbindelsen per se. Farmasøytisk akseptable salter av forbindelsene er alternativt egnet til medisinske anvendelser på grunn av deres større vandige løselighet i forhold til morforbindelsene.

I en annen utførelsesform omfatter den foreliggende oppfinnelsen farmasøytiske sammensetninger. Slike farmasøytiske sammensetninger omfatter en forbindelse ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav presentert med en farmasøytisk akseptabel bærer. Bæreren kan være et faststoff, en væske eller begge deler, og den kan være formulert med forbindelsen som en enhetsdosesammensetning, f.eks. en tablett som kan inneholde 0,05 til 95 vekt-% av de aktive forbindelsene. En forbindelse ifølge oppfinnelsen kan kobles med egnede polymerer som målrettbare bærestoffer. Andre farmakologisk aktive stoffer kan også være til stede.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen og de farmasøytisk akseptable saltene derav kan administreres ved hvilken som helst egnet vei, foretrukket i form av en farmasøytisk sammensetning tilpasset til en slik vei, og i en dose som er virkningsfull for den tiltenkte behandlingen eller forebyggingen. De aktive forbindelsene, farmasøytisk akseptable salter derav og sammensetninger kan for eksempel administreres oralt, rektalt, parenteralt eller topisk.

Oral administrering av en fast doseringsform kan for eksempel presenteres i diskrete enheter, slik som harde eller myke kapsler, piller, oblater, sugetabletter eller tabletter, idet hver inneholder en forhåndsbestemt mengde av minst én

forbindelse ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. I en annen utførelsesform kan den orale administreringen være i en pulver- eller granulatform. I en annen utførelsesform er den orale doseringsformen sublingval, slik som for eksempel en sugetablett. I slike faste doseringsformer kombineres forbindelsene med formelen I eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav vanligvis med én eller flere adjuvanser. Slike kapsler eller tabletter kan inneholde en formulering for kontrollert frisetting. I tilfelle kapsler, tabletter og piller kan doseringsformene også omfatte buffermiddel eller kan fremstilles med enteriske overtrekk.

5

10

I en annen utførelsesform kan oral administrering skje i en flytende doseringsform. Flytende doseringsformer for oral administrering inkluderer for eksempel farmasøytisk akseptable emulsjoner, løsninger, suspensjoner, siruper og eliksirer inneholdende inerte fortynnere som alminneligvis anvendes i teknikken (f.eks. vann). Slike sammensetninger kan også omfatte adjuvanser, slik som fukte-, emulgerings-, suspensjons-, smakstilsetnings- (f.eks. søtnings-) og/eller parfymeringsmiddel.

15

20

I en annen utførelsesform omfatter den foreliggende oppfinnelsen en parenteral doseringsform. "Parenteral administrering" inkluderer for eksempel subkutane injeksjoner, intravenøse injeksjoner, intraperitonealt, intramuskulære injeksjoner, intrasternale injeksjoner og infusjon. Injiserbare fremstillinger (f.eks. sterile injiserbare vandige eller oljeholdige suspensjoner) kan formuleres ifølge den kjente teknikken ved hjelp av egnede dispergeringsmiddel, fuktemiddel og/eller suspensjonsmiddel.

25

I en annen utførelsesform omfatter den foreliggende oppfinnelsen en topisk doseringsform. "Topisk administrering" inkluderer for eksempel transdermal administrering, slik som via transdermale plaster eller iontoforeseinnretninger, intraokulær administrering eller intranasal administrering eller administrering ved inhalering. Sammensetninger for topisk administrering inkluderer også for eksempel topiske geler, sprayer, salver og kremer. En topisk formulering kan inkludere en forbindelse som forbedrer absorpsjon eller penetrering av den aktive ingrediensen gjennom huden eller andre berørte områder. Når forbindelsene ifølge denne oppfinnelsen og de farmasøytisk akseptable saltene derav administreres ved en transdermal innretning, vil administrering bli oppnådd ved anvendelse av et plaster, enten av typen med reservoar og porøs

30

35

membran eller en variant med fast matrise. Typiske formuleringer for dette formålet inkluderer geler, hydrogeler, lotioner, løsninger, kremer, salver, støvpulvere, forbindinger, skum, filmer, hudplastere, oblater, implantater, svamper, fibere, bandasjer og mikroemulsjoner. Liposomer kan også anvendes.

5 Typiske bærere inkluderer alkohol, vann, mineralolje, flytende petrolatum, hvitt petrolatum, glyserin, polyetylenglykol og propylenglykol. Penetreringsenhancere kan innarbeides – se for eksempel *J Pharm Sci*, 88 (10), 955–958, av Finnin and Morgan (oktober 1999).

10 Formuleringer som er egnet til topisk administrering til øyet, inkluderer for eksempel øyedråper hvori forbindelsen ifølge denne oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav løses opp eller suspenderes i egnet bærer. En typisk formulering som er egnet til okulær eller aural administrering, kan være i form av dråper av en mikronisert suspensjon eller løsning i isotonisk, pH-

15 justert, steril saltløsning. Andre formuleringer egnet til okular og aural administrering inkluderer salver, implantater som er biologisk nedbrytbare (f.eks. absorberbare gelsvamper, kollagen) og ikke-biologisk nedbrytbare (f.eks. silikon), oblater, linser og partikkel- eller lungesystemer, slik som niosomer eller liposomer. En polymer slik som kryssbundet polyakrylsyre, polyvinylalkohol,

20 hyaluronsyre, en cellulosepolymer, f.eks. hydroksypropylmetylcellulose, hydroksyetylcellulose eller metylcellulose, eller en heteropolysakkaridpolymer, f.eks. gelangummi, kan inkorporeres sammen med et konserveringsmiddel, slik som benzalkoniumklorid. Slike formuleringer kan også administreres ved iontoforese.

25

For intranasal administrering eller administrering ved inhalering administreres de aktive forbindelsene ifølge oppfinnelsen eller de farmasøytisk akseptable saltene derav fordelaktig i form av en løsning eller suspensjon fra en pumpespraybeholder som klemmes eller pumpes av pasienten, eller som en

30 aerosolspraypresentasjon fra en trykkbeholder eller en nebulisator, med anvendelse av et egnet drivmiddel. Formuleringer egnet til intranasal administrering administreres typisk i form av et tørt pulver (enten alene, som en blanding, f.eks. i en tørr blanding med laktose, eller som en blandet komponentpartikkel, f.eks. blandet med fosfolipider, slik som fosfatidylkolin) fra

35 en pulverinhalator eller som en aerosolspray fra en trykkbeholder, en pumpe, en spray, et forstøvingsapparat (foretrukket et forstøvingsapparat som bruker elektrohydrodynamikk for å produsere en fin tåke) eller en nebulisator, med eller

uten anvendelse av et egnet drivmiddel, slik som 1,1,1,2-tetrafluoroetan eller 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan. For intranasal bruk kan pulveret omfatte et bioadhesivt middel, f.eks. kitosan eller syklodekstrin.

5 I en annen utførelsesform omfatter den foreliggende oppfinnelsen en rektal doseringsform. En slik rektal doseringsform kan være i form av for eksempel en stikkpille. Kakaosmør er en tradisjonell stikkpillebase, men forskjellige alternativer kan anvendes etter behov.

10 Andre bærermaterialer og administreringsmåter som er kjent i den farmasøytiske teknikken, kan også anvendes. Farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved hvilke som helst av de velkjente farmasøytiske teknikkene, slik som virkningsfulle formulerings- og administreringsprosedyrer. Ovenstående overveininger med hensyn til
15 virkningsfulle formulerings- og administreringsprosedyrer er velkjent i teknikken og er beskrevet i standard tekstbøker. Formulering av legemiddel er drøftet i for eksempel Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al., Eds.,
20 Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; og Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3. utg.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen og de farmasøytisk akseptable saltene derav kan anvendes alene eller i kombinasjon med andre
25 terapeutiske middel i behandlingen eller forebyggingen av forskjellige tilstander eller sykdommer. Forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen, farmasøytisk akseptable salter derav og andre terapeutiske middel kan administreres samtidig (enten i samme doseringsform eller i separate doseringsformer) eller suksessivt i hvilken som helst rekkefølge. Et eksempel på
30 et terapeutisk middel kan være for eksempel en metabotropisk glutamatreseptoragonist.

Administreringen av to eller flere forbindelser "i kombinasjon" betyr at de to forbindelsene administreres så nært i tid at nærværet av den ene endrer de
35 biologiske effektene av den andre. De to eller flere forbindelsene kan administreres samtidig, parallelt eller suksessivt i hvilken som helst rekkefølge. Samtidig administrering kan i tillegg utføres ved å blande forbindelsene før

administrering eller ved å administrere forbindelsene på samme tidspunkt, men ved forskjellige anatomiske steder eller ved anvendelse av forskjellige administreringsveier.

5 Betegnelsene "parallel administrering", "koadministrering" og "samtidig administrering" betyr at forbindelsene administreres i kombinasjon.

Den foreliggende oppfinnelsen omfatter videre kit som er egnet til anvendelse i utøvelsen av fremgangsmåtene for behandling eller forebygging beskrevet
10 ovenfor. I én utførelsesform inneholder kitet en første doseringsform omfattende én eller flere av forbindelsene ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og en beholder for dosering i mengder som er tilstrekkelige til å utøve fremgangsmåtene ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

15

I en annen utførelsesform omfatter kitet ifølge den foreliggende oppfinnelsen én eller flere forbindelser ifølge oppfinnelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

20 Tre forbindelser ifølge oppfinnelsen ble utsatt for enkelt krystallrøntgenstrukturbestemmelse for å belyse deres absolutte stereokjemi. Krystallografiske data tilveiebringes nedenfor.

Representative krystaller ble undersøkt (se individuelle forbindelser nedenfor for karakterisering av anvendte datasett og diffraktometere). Friedel-par ble samlet
25 for å muliggjøre bestemmelsen av den absolutte konfigurasjonen. Atomspretningsfaktorer ble tatt fra International Tables for Crystallography, bd. C, s. 219, 500, Kluwer Academic Publishers, 1992. Alle krystallografiske beregninger ble foretatt med SHELXTL-systemet, versjon 5.1, Bruker AXS, 1997.
30 Alle diffraktometerdata ble samlet inn ved romtemperatur. Angjeldende krystall, datainnsamling og raffinering er sammenfattet i tabell I for hver forbindelse.

En utprøvningsstruktur ble oppnådd ved direkte fremgangsmåter for hver forbindelse. Disse utprøvningsstrukturene ble rutinemessig raffinert.
35 Hydrogenposisjoner ble beregnet overalt der det var mulig. Metylhydrogenene ble lokalisert ved differanse-Fourier-teknikker og deretter idealisert. Hvilke som helst hydrogenener på nitrogen ble lokalisert ved differanse-Fourier-teknikker og

raffinert. Hydrogenparameterne ble lagt til i strukturfaktorberegningene, men ble ikke raffinert. Alle endringene beregnet i de endelige syklusene med raffinering med minste kvadraters metode var mindre enn 0,1 av de tilsvarende standardavvikene. Slutt-R-indekser gis for hver struktur. En endelig differanse-Fourier avdekket ingen manglende eller feilplassert elektrondensitet for noen som helst av strukturene.

Absolutte konfigurasjoner ble bestemt ved fremgangsmåten i Flack, Acta Crystallogr., 1983 A39, 876. Koordinater, anisotropiske temperaturfaktorer, avstander og vinkler er vist nedenfor (tabellene 1–5) for hver struktur.

Forsøksprosedyrer

Forsøk ble generelt utført under inert atmosfære (nitrogen eller argon), særlig i tilfeller hvor oksygen- eller fuktsensitive reagenser eller mellomprodukter ble benyttet. Kjemiske løsemiddel og reagenser ble generelt anvendt uten ytterligere rensing, inkludert eventuelt vannfrie løsemiddel (generelt Sure-Seal™-produkter fra Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Massespektrometriske data rapporteres fra instrumentering enten i form av væskechromatografimassespektrometri (LCMS), kjemisk ionisering under atmosfærisk trykk (APCI) eller gasschromatografi-massespektrometri (GCMS). Data vedrørende kjemiske skift for nukleær magnetisk resonans (NMR) uttrykkes i deler per million (ppm, δ) under henvisning til resterende topper fra de benyttede deutererte løsemidlene.

For synteser under henvisning til prosedyrer i andre eksempel, fremstillinger eller fremgangsmåter kan reaksjonsbetingelser (reaksjonslengde og temperatur) variere. Reaksjoner ble generelt etterfulgt av tynnsjiktchromatografi eller massespektrometri og utsatt for opparbeiding etter behov. Hvis ikke-produktfaststoffer var til stede i den rå reaksjonsblandingen, kan filtrering gjennom Celite® benyttes. Rensinger kan variere mellom forsøk: Løsemiddel og løsemiddelforholdene som anvendes for eluanter/gradienter, ble generelt valgt for å tilveiebringe egnede R_{pH} -er eller retensjonstider.

Preparat 1

Syntese av *cis-N*-{4-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid

Trinn 1. Syntese av *trans*-4-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-ol.

5 Tittelforbindelsen i trinn 1 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *trans*-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-ol i eksempel 2, bortsett fra at 6-brompyridin-3-ol ble anvendt i stedet for 4-bromfenol, og det ubearbeidede produktet ble rensset ved silikagelkromatografi (gradient: 20 % til 10 70 % etylacetat i heptan). Utbytte: 5,24 g, 20,2 mmol, 61 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3,79 (dd, *J*=9,9, 1,9 Hz, 1 H), 3,87 (dd, *J*=10,4, 1,8 Hz, 1 H), 4,00 (dd, *J*=9,9, 4,3 Hz, 1 H), 4,19 (dd, *J*=10,4, 4,7 Hz, 1 H), 4,38 (br m, 1 H), 4,59 (br s, 1 H), 4,68 (br d, *J*=4,4 Hz, 1 H), 7,14 (dd, *J*=8,7, 3,2 Hz, 1 H), 7,32 (dd, *J*=8,7, 0,5 Hz, 1 H), 8,01 (br d, *J*=3,1 Hz, 1H).

15 **Trinn 2. Syntese av *trans*-4-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-ylmetansulfonat.**

Tittelforbindelsen i trinn 2 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentylmetansulfonat i eksempel 5, bortsett fra at *trans*-4-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-ol ble 20 anvendt i stedet for *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanol. Produktet ble oppnådd som et faststoff. Utbytte: 5,95 g, 17,6 mmol, 87 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,07 (s, 3H), 3,94 (br dd, *J*=10,5, 1,8 Hz, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,11 (dd, *J*=11,1, 4,1 Hz, 1 H), 4,18 (dd, *J*=10,6, 4,5 Hz, 1H), 4,97 (br d, *J*=4,4 Hz, 1 H), 5,13 (br d, *J*=3,8 Hz, 1 H), 7,19 (dd, *J*=8,7, 3,2 Hz, 1 H), 7,35 (dd, *J*=8,7, 0,5 25 Hz, 1 H), 8,04 (dd, *J*=3,2, 0,5 Hz, 1 H).

Trinn 3. Syntese av *cis*-N-{4-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid.

30 *Trans*-4-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-ylmetan sulfonat (591,7 mg, 1,75 mmol), propan-2-sulfonamid (647 mg, 5,25 mmol) og cesiumkarbonat (855 mg, 2,62 mmol) ble kombinert i acetonitril (8 ml) og utsatt for mikrobølgestråling i 55 minutter ved 150 °C. Den ubearbeidede reaksjonsblandingen ble kombinert med flere lignende reaksjonskjøringer under de samme betingelsene (totalt anvendt utgangsmateriale: 1,527 g, 4,515 mmol) 35 og ristet med mettet vandig natriumbikarbonatløsning (100 ml). Det vandige

sjiktet ble ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over kalsiumsulfat, filtrert, og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert via silikagelkromatografi (gradient: 5 % til 40 % etylacetat i heptan) for å tilveiebringe tittelforbindelsen. Utbytte: 382 mg, 1,046 mmol, 23%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,36 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 3,17 (septett, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,74 (dd, *J*=9, 9 Hz, 1 H), 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, 1 H), 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).

10 Preparat 2

Syntese av metyl 3-cyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzoat

15 Trinn 1. Syntese av metyl 3-cyano-4-[(trifluormetyl)sulfonyl]oksy-benzoat.

En løsning av metyl 3-cyano-4-hydroksybenzoat [se P. Madsen et al, J. Medicinal Chemistry 2002, 45, 5755–5775] (4,18 g, 23,6 mmol) i diklormetan (81 ml) ble behandlet med 4-(dimetylamino)pyridin (432 mg, 3,54 mmol) og avkjølt til 0 °C. Etter tilsetning av trietylamin (4,93 ml, 35,4 mmol) ble løsningen behandlet dråpevis med trifluormetansulfonanhydrid (5,96 ml, 35,4 mmol) og tillatt å varmes til romtemperatur. Etter 2 timer ble reaksjonen konsentrert *in vacuo*, og gjentatte ganger behandlet med diklormetan og konsentrert inntil 17 gram materiale var igjen. Dette gjennomgikk silikagelkromatografi (gradient: 0 % til 10 % etylacetat i heptan) for å tilveiebringe produkt som en fargeløs olje. Utbytte: 6,50 g, 21,0 mmol, 89 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4,00 (s, 3H), 7,60 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H), 8,39 (dd, *J*=8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,45 (d, *J*=2,2 Hz, 1H).

30 Trinn 2. Syntese av forbindelse metyl 3-cyano-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)benzoat.

4,4,4',4',5,5,5',5'-Oktametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioksaborolan (bis(pinakolato)diboron, 5,81 g, 22,9 mmol), metyl 3-cyano-4-[(trifluormetyl)sulfonyl]oksybenzoat (5,90 g, 19,1 mmol), kaliumacetat (99 %, 9,46 g, 95,4 mmol) og 1,1'-

[bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (1,40 g, 1,91 mmol) ble kombinert i avgasset dioksan (83 ml) i en tykkvegget reaksjonskolbe. Reaksjonen ble forseglet og oppvarmet ved 100 °C i 18 timer, deretter behandlet med diklormetan (100 ml), omrørt godt og filtrert gjennom Celite®. Filterkaken ble skylt med diklormetan (2 x 100 ml), og de kombinerte filtratene ble konsentrert *in vacuo* og utsatt for kromatografi på silikagel (gradient: 0 % til 30 % etylacetat i heptan). Fraksjoner inneholdende produkt ble konsentrert og utsatt for rekrystallisering fra 2-propanol for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt faststoff. Utbytte: 3,395 g, 11,82 mmol, 62 %. ¹H NMR (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 (br d, *J*=1,6 Hz, 1 H).

Preparat 3

Syntese av *N*-[(1*S*,2*R*)-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid

Trinn 1. Syntese av *trans*-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentanol.

4-Brom-3-fluorfenol (8,00 g, 41,9 mmol) og 6-oksabisyklo[3,1,0]heksan (8,25 ml, 95,2 mmol) ble kombinert i butyronitril (5,0 ml) og behandlet med natriumkarbonat (4,04 g, 38,1 mmol). Reaksjonen gjennomgikk mikrobølgestråling i 2 timer ved 175 °C, deretter filtrert gjennom Celite®. Filterkaken ble vasket med etylacetat, deretter diklormetan, og de kombinerte filtratene ble konsentrert under redusert trykk for å tilveiebringe produkt som en mørk brun olje. Dette materialet ble anvendt uten ytterligere rensing. Utbytte: 11,59 g, >41,9 mmol, forutsatt kvantitativ. ¹H NMR (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, 1 H).

Trinn 2. Syntese av (1*R*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentylacetat.

Tittelforbindelsen i trinn 2 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av (1*R*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksylacetat i eksempel 7, bortsett fra at *trans*-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentanol ble anvendt i stedet for *trans*-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol. Det indre polare materialet fra den

kromatografiske rensingen på silikagel tilveiebrakt (1*R*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentylacetat som en olje. Utbytte: 6,42 g, 20,2 mmol, 48 % i 2 trinn. ¹H NMR (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, 1 H).

Trinn 3. Syntese av (1*R*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)-syklopentanol.

Tittelforbindelsen i trinn 3 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av (1*R*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol i eksempel 7, bortsett fra at (1*R*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentylacetat ble anvendt i stedet for (1*R*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksylacetat. Produktet ble oppnådd som en gul olje. Utbytte: 5,29 g, 19,2 mmol, 95 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,62-1,68 (m, 2H), 1,71-1,90 (m, 3H), 2,04-2,11 (m, 1 H), 2,15-2,22 (m, 1 H), 4,30 (m, 1H), 4,47 (m, 1 H), 6,63 (ddd, *J*=8,9, 2,8, 1,1 Hz, 1 H), 6,73 (dd, *J*=10,5, 2,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J*=8,9, 8,1 Hz, 1H).

Trinn 4. Syntese av (1*R*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentylmetansulfonat.

Tittelforbindelsen i trinn 4 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentylmetansulfonat i eksempel 5, bortsett fra at (1*R*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentanol ble anvendt i stedet for *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanol. Produktet ble oppnådd som en olje, som ble tatt videre til de følgende trinn uten rensing. MS (GCMS) *m/z* 352, 354 (*M*+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,81-2,00 (m, 4H), 2,16-2,26 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 4,77 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 6,65 (ddd, *J*=8,9, 2,8, 1,1 Hz, 1 H), 6,74 (dd, *J*=10,2, 2,8 Hz, 1 H), 7,43 (dd, *J*=8,9, 8,0 Hz, 1 H).

Trinn 5. Syntese av (1*R*,2*S*)-2-azidosyklopentyl 4-brom-3-fluorfenyleter.

Tittelforbindelsen i trinn 5 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *cis*-2-azidosyklopentyl 4-bromfenyleter i eksempel 5, bortsett fra at (1*R*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentylmetansulfonat ble anvendt i stedet for *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentylmetansulfonat. Produktet ble isolert som en brun olje, som ble anvendt uten rensing i de følgende trinn. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,66-1,75 (m, 1 H), 1,88-2,08 (m, 5H), 3,74 (m, 1 H),

4,65 (m, 1 H), 6,66 (ddd, $J=8,9, 2,8, 1,1$ Hz, 1 H), 6,75 (dd, $J=10,4, 2,8$ Hz, 1 H), 7,42 (dd, $J=8,8, 8,0$ Hz, 1 H).

Trinn 6: Syntese av (1*S*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentanamin.

5

Tittelforbindelsen i trinn 6 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *cis*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanamin i eksempel 5, bortsett fra at (1*R*,2*S*)-2-azidosyklopentyl 4-brom-3-fluorfenyleter ble anvendt i stedet for *cis*-2-azidosyklopentyl 4-bromfenyleter, og *cis*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanamin ble tatt på til de følgende trinn uten rensing. LCMS m/z 276,2 ($M+1$). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,5 (v br s, 2H), 1,57-1,66 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H), 3,36 (m, 1 H), 4,41 (m, 1 H), 6,63 (ddd, $J=8,9, 2,8, 1,1$ Hz, 1 H), 6,71 (dd, $J=10,5, 2,8$ Hz, 1 H), 7,40 (dd, $J=8,8, 8,0$ Hz, 1 H).

10

Trinn 7. Syntese av *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid.

15

Tittelforbindelsen i trinn 7 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *cis-N*-[2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid i eksempel 5, bortsett fra at (1*S*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentanamin ble anvendt i stedet for *cis*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanamin, og den kromatografiske rensingen ble utført med en gradient på 0 % til 10 % metanol i diklormetan, for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et offwhite faststoff. Utbytte: 4,15 g, 10,9 mmol, 54 % fra (1*R*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentylacetat (5 trinn). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 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 (septett, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,86 (m, 1 H), 4,56-4,60 (m, 2H), 6,61 (ddd, $J=8,9, 2,8, 1,1$ Hz, 1 H), 6,70 (dd, $J=10,3, 2,8$ Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J=8,8, 8,1$ Hz, 1 H). Den absolutte konfigurasjonen av *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid ble tildelt analogt med stereokjemien av forbindelser i eksempel 7 og preparat 6.

25

30

Preparat 4

Syntese av (2-cyano-4-fluorfenyl)borsyre

2-brom-5-fluorbenzonitril (6,00 g, 30,0 mmol) og triisopropyl borat (8,28 ml, 36,0 mmol) ble løst i en blanding av toluen (48 ml) og tetrahydrofuran (12 ml), og løsningen ble avkjølt i et tørris/acetonebad. En løsning av *n*-butyllitium i heksan (2,5M, 14,4 ml, 36,0 mmol) ble dråpevis tilsatt i løpet av 1 time, og reaksjonen ble deretter tillatt å varmes til romtemperatur under omrøring over 18 timer. Blandingen ble avkjølt i et isbad og behandlet med en 2N vandig saltsyreløsning inntil pH nådde 1, deretter tillatt å varmes til romtemperatur, på hvilket tidspunkt sjiktene ble separert, og det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med etylacetat. De kombinerte organiske lagene ble vasket to ganger med vann, én gang med mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert, og konsentrert *in vacuo*. Det resulterende faststoffet ble rekrySTALLISERT fra etylacetat-heptan for å tilveiebringe (2-cyano-4-fluorfenyl)borsyre som et hvitt faststoff. Utbytte: 2,20 g, 13,3 mmol, 44 %. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (ddd, *J*=8,6, 8,6, 2,5 Hz, 1 H), 7,55 (dd, *J*=8,8, 2,5 Hz, 1 H), 7,69 (br s, 1 H).

Preparat 5

Syntese av *N*-{2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl]etyl}metansulfonamid

20

Trinn 1. Syntese av *tert*-butyl (metylsulfonyl){2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl]etyl}karbammat.

4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan (4,29 ml, 29,6 mmol) langsomt tilsatt en blanding av *tert*-butyl [2-(4-jodfenyl)etyl](metylsulfonyl)karbammat (se J.P. Gardner og W.D. Miller, PCT Pat. Appl. Publ. WO 2001090055, 2001) (8,39 g, 19,7 mmol), trietylamin (9,64 ml, 69,1 mmol) og 1,1'-[bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (217 mg, 0,296 mmol) i acetonitril (50 ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved 75 °C i 4 timer. Etter fjerning av løsemiddel ble resten blandet med vann (240 ml) og ekstrahert med metyl-*tert*-butyleter. De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning og med vann, deretter tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe syntese av *tert*-butyl (metylsulfonyl){2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl]etyl}karbammat, som ble anvendt uten ytterligere rensing. Utbytte:

35

forutsatt kvantitativ. LCMS m/z 326.1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 12H), 2,84 (s, 3H), 2,90 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,42 (dt, $J=6,6, 6,6$ Hz, 2H), 4,18 (br t, $J=6$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J=8,1$ Hz, 2H).

5 **Trinn 2. Syntese av N -{2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl]etyl}metansulfonamid.**

10 Trifluoreddiksyre (10 ml) ble tilsatt en 0 °C løsning av *tert*-butyl (metylsulfonyl){2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioksaborolan-2-yl)fenyl]etyl}karbammat (fra det foregående trinnet, forutsatt 19,7 mmol) i
 15 diklormetan (100 ml). Reaksjonsblandingen ble tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt i 18 h. Den ble deretter avkjølt til 0 °C og brakt til pH 10,5 med en 4N vandig natriumhydroksidløsning. Det organiske laget ble vasket med mettet vandig natriumkloridoppløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert via silikagelkromatografi (gradient: 0 % til 5 % metanol i diklormetan) for å tilveiebringe
 20 tittelforbindelsen som et offwhite faststoff. Utbytte: 2,5 g, 7,7 mmol, 39 % over to trinn. LCMS m/z 326.1 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35 (s, 12H), 2,84 (s, 3H), 2,90 (t, $J=6,8$ Hz, 2H), 3,42 (dt, $J=6,6, 6,6$ Hz, 2H), 4,18 (br t, $J=6$ Hz, 1 H), 7,23 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,78 (d, $J=8,1$ Hz, 2H).

20 **Preparat 6**

Syntese av N -[(1*S*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)sykloheksyl]propan-2-sulfonamid

25 Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *cis*- N -[2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid i eksempel 5, bortsett fra at (1*S*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)sykloheksanamin ble anvendt i
 30 stedet for *cis*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanamin, og den kromatografiske rensingen anvendte 0 % til 1 % metanol i diklormetan som gradient. (1*S*,2*R*)-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)sykloheksanamin ble syntetisert ifølge de generelle fremgangsmåtene beskrevet for syntese av (1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanamin i eksempel 7, bortsett fra for anvendelsen av 4-brom-3-fluorfenol i stedet for 4-bromfenol. Tittelforbindelsen ble oppnådd som et
 35 hvitt faststoff. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 (septett, $J=6,8$ Hz, 1 H), 3,54

(m, 1 H), 4,44 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 4,55 (m, 1 H), 6,67 (br dd, $J=8,9$, 2,8 Hz, 1 H), 6,75 (dd, $J=10,2$, 2,7 Hz, 1 H), 7,43 (dd, $J=8,5$, 8,5 Hz, 1 H). Den absolutte konfigurasjonen av tittelforbindelsen ble etablert via røntgenkrystallografi.

Preparat 7

5

Syntese av N -{(1*S*,2*R*)-2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid

Trinn 1. Syntese av *trans*-2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksanol.

10

Tittelforbindelsen i trinn 1 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *trans*-2-(4-brom-3-fluorfenoksy)syklopentanol i preparat 3, bortsett fra at 6-brompyridin-3-ol ble anvendt i stedet for 4-brom-3-fluorfenol, og 7-oksabisyklo[4,1,0]heptan i stedet for 6-oksabisyklo[3,1,0]heksan. Det ubearbeidede produktet (preparatkjøring i fire batcher) ble rekrySTALLISERT fra heptan for å tilveiebringe *trans*-2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksanol som et offwhite faststoff. Utbytte: 11,09 g, 40,75 mmol, 46 %. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,27-1,46 (m, 4H), 1,76-1,80 (m, 2H), 2,09-2,13 (m, 2H), 2,41 (d, $J=2,6$ Hz, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 4,00 (m, 1 H), 7,17 (dd, $J=8,7$, 3,1 Hz, 1 H), 7,37 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 8,10 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H).

20

Trinn 2. Syntese av *cis*-2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksanamin.

Cis-5-[(2-azidosykloheksyl)oksy]-2-brompyridin, fremstilt fra *trans*-2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksanol ved de generelle fremgangsmåtene beskrevet i eksempel 5 for omdannelsen av *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanol til *cis*-2-azidosyklopentyl 4-bromfenyleter (13,5 g, 45,4 mmol) ble løst i tetrahydrofuran (292 ml) og vann (23 ml), og løsningen ble behandlet med trifenylfosfin (23,8 g, 90,7 mmol). Reaksjonen ble rørt om i 18 timer ved romtemperatur, deretter fordelt mellom etylacetat (500 ml) og vann (200 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (2 x 200 ml) og mettet vandig natriumkloridløsning (200 ml). Det organiske sjiktet ble deretter ekstrahert med vandig 1 N saltsyre (4 x 150 ml), og de kombinerte vandige sjiktene ble vasket med etylacetat (150 ml). Det vandige sjiktet ble deretter avkjølt i et isbad og langsomt behandlet med en vandig 2N løsning av natriumhydroksid, inntil

35

blandingen ble hvitblakket; den ble deretter ekstrahert med etylacetat (3 x 150 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning (150 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*. *Cis*-2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksanamin ble oppnådd som en gul olje. Utbytte: 8,00 g, 29,5 mmol, 65 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,35-1,52 (m, 4H), 1,79-1,85 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 3,11 (septett, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 4,59 (br s, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 7,19 (dd, *J*=8,7, 3,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J*=3,2 Hz, 1 H).

10 **Trinn 3. Syntese av *cis*-*N*-{2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksyl}-propan-2-sulfonamid.**

Tittelforbindelsen i trinn 3 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *cis*-*N*-[2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid *cis*-*N*-[2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid i eksempel 5, bortsett fra at *cis*-2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksanamin ble anvendt i stedet for *cis*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanamin, og 4-(dimetylamino)pyridinet ble utelatt. Silikagelkromatografien i dette tilfellet ble utført med et elueringsmiddel av 2 % metanol i diklormetan, for å tilveiebringe *cis*-*N*-{2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid som et beige skum. Utbytte: 7,96 g, 21,1 mmol, 72 %. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,34 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,35 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,35-1,52 (m, 4H), 1,79-1,85 (m, 3H), 2,02 (m, 1 H), 3,11 (septett, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,53 (m, 1 H), 4,59 (br s, 1 H), 4,68 (m, 1 H), 7,19 (dd, *J*=8,7, 3,1 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J*=8,7 Hz, 1 H), 8,07 (d, *J*=3,2 Hz, 1 H).

25 **Trinn 4. Isolering av *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid.**

Separering av enantiomerene omfattende *cis*-*N*-{2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid (7,96 g, 21,1 mmol) ble utført ved kiral kromatografi. Kolonne: ChiralPak® AD-H, 2,1 x 25 cm, 5 μm; Mobil fase: 70:30 karbondioksid: metanol; strøminghastighet: 65 g / min Den først eluerende forbindelsen var enantiomer [*N*-{(1*R*,2*S*)-2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid] og the andre eluerende toppen tilveiebrakte ønsket produkt *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid etter fjerning av løsemiddel *in vacuo*.

Utbytte: 3,13 g, 8,30 mmol, 39 %. Den absolutte stereokjemien av disse enantiomerene ble tildelt analogt med eksempel 5.

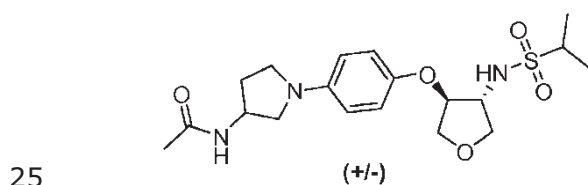
Preparat 8

5 **Syntese av *cis-N*-[4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *cis-N*-{4-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid i preparat 1, bortsett fra at *trans*-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-ylmetansulfonat ble anvendt i stedet for *trans*-4-[(6-brompyridin-3-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-ylmetansulfonat, og den kromatografiske rensingen ble utført med en gradient på 15 % til 35 % aceton i heptan. Utbytte: 238 mg, 0,65 mmol, 31 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,30 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,33 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 3,11 (septett, *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, 1 H), 4,71 (m, 1 H), 5,12 (d, *J*=9,6 Hz, 1 H), 6,75 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

Eksempel 1

20 **Syntese av *N*-{1-[4-*trans*-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oksy)fenyl]pyrrolidin-3-yl}acetamid**



Trinn 1. Syntese av *trans-N*-(4-hydroksytetrahydrofuran-3-yl)propan-2-sulfonamid.

30 3,6-dioksabisyklo[3,1,0]heksan (1,90 g, 22,1 mmol), propan-2-sulfonamid (fremstilt ifølge fremgangsmåten til D.C. Johnson, II og T.S. Widlanski,

Tetrahedron Letters **2004**, *45*, 8483-8487) (3,13 g, 25,4 mmol), kaliumkarbonat (584 mg, 4,23 mmol) og benzyltrietylammoniumklorid (963 mg, 4,23 mmol) ble suspendert i dioksan (10 ml) og oppvarmet ved reflux i 120 timer. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur, filtrert, konsentrert *in vacuo* og renses ved silikagelkromatografi (gradient: 40 % til 80 % etylacetat i heptan), for å gi *trans-N*-(4-hydroksytetrahydrofuran-3-yl)propan-2-sulfonamid som et faststoff. Utbytte: 3,76 g, 18,0 mmol, 81 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (d, *J*=6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, *J*=6,7 Hz, 3H) 2,91 (d, *J*=3,6 Hz, 1 H), 3,22 (septett, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,67-3,71 (m, 2H), 3,82 (m, 1 H), 4,08-4,12 (m, 2H), 4,40 (m, 1 H), 4,77 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16,44, 16,69, 54,18, 62,06, 71,47, 73,50, 77,64.

Trinn 2. Syntese av *trans*-4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-ylmetansulfonat.

Trietylammin (1,99 ml, 14,3 mmol) ble tilsatt en avkjølt (0 °C) løsning av *trans-N*-(4-hydroksytetrahydrofuran-3-yl)propan-2-sulfonamid (1,99 g, 9,52 mmol) i diklormetan (20 ml). Metansulfonylklorid (0,885 ml, 11,4 mmol) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 50 minutter. Mettet vandig natriumbikarbonatløsning (10 ml) ble tilsatt, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med metylenklorid. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat, filtrert, konsentrert *in vacuo* og renses ved silikagelkromatografi (gradient: 10 % til 50 % etylacetat i heptan) for å tilveiebringe *trans*-4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-ylmetansulfonat. Utbytte: 2,27 g, 7,90 mmol, 83 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,40 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,41 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,25 (septett, *J*=6,8 Hz, 1 H), 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, 1 H), 5,15 (m, 1 H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16,48, 16,54, 38,28, 54,28, 59,49, 71,83, 71,87, 83,97.

Trinn 3. Syntese av *trans-N*-[4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid.

I en mikrobølgeflaske ble en løsning av *trans*-4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-ylmetansulfonat (546 mg, 1,90 mmol) i acetonitril (8 ml) kombinert med 4-bromfenol (97 %, 407 mg, 2,28 mmol) og cesiumkarbonat (929 mg, 2,85 mmol). Reaksjonen ble bestrålt i en mikrobølgereaktor ved 160 °C i 2 timer, deretter avkjølt til romtemperatur og behandlet med mettet

vandig natriumbikarbonatløsning (10 ml). Reaksjonen ble ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte organiske lagene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensset ved silikagelkromatografi (gradient: 20 % til 50 % etylacetat i heptan), for å gi *trans-N*-[4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid. Utbytte: 626 mg, 1,72 mmol, 91 %. LCMS *m/z* 361,9 (M-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,38 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,40 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 3,19 (septett, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,82 (br d, *J*=8,0, 1H), 3,91 (dd, *J*=10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,02-4,08 (m, 2H), 4,24 (dd, *J*=10,5, 4,7 Hz, 1 H), 4,85 (br d, *J*=4,7 Hz, 1 H), 4,95 (br d, *J*=8,3 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=9,0 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16,45, 16,71, 54,14, 58,70, 71,45, 71,81, 82,07, 113,97, 117,20, 132,52, 155,75.

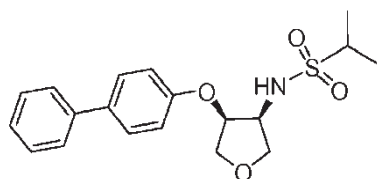
Trinn 4. Syntese av *N*-{1-[4-*trans*-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]-tetrahydrofuran-3-yl}oksy)fenyl]pyrrolidin-3-yl}acetamid.

2-metylbutan-2-ol (2,0 ml) ble tilsatt 2'-(disykloheksylfosfino)-*N,N*-dimetylbifenyl-2-amin (3,2 mg, 0,008 mmol) og tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (2,7 mg, 0,003 mmol). Den lille reaksjonsblandingen ble deretter avgasset i 20 minutter og *trans-N*-[4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid (95 mg, 0,26 mmol) og *N*-pyrrolidin-3-ylacetamid (67 mg, 0,52 mmol) ble tilsatt. Deretter ble kaliumhydroksid (32 mg, 0,57 mmol) tilsatt og reaksjonen ble avgasset i ytterligere en 20 minutter. Den brune reaksjonsblandingen ble oppvarmet til reflux under nitrogen og ble gul. Reaksjonen ble overvåket ved GC-MS og da reaksjonen ble fullført, ble mettet vandig natriumbikarbonatløsning (5 ml) tilsatt. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte organiske fasene ble tørket over natriumsulfat, filtrert, konsentrert *in vacuo* og rensset ved silikagelkromatografi (gradient: 50 % til 70 % etylacetat i heptan), for å gi den diastereomere blandingen *N*-{1-[4-*trans*-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oksy)fenyl]pyrrolidin-3-yl}acetamid som en gummi. Utbytte: 97,5 mg, 0,236 mmol, 91 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,31 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,32 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,64 (br s, 1H), 3,07-3,13 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,74 (dd, *J*=9,0, 1,8 Hz, 1 H), 3,85 (dd, *J*=10,3, 1,7 Hz, 1 H), 4,00-4,13 (m, 3H), 4,53 (m, 1 H), 4,69 (br s, 1 H), 5,67 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 6,46 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 6,46 (1 H, mønster skjult av aromatisk signal), 6,84 (d, *J*=9,0 Hz, 2H). ¹³C

NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16,37, 16,46, 22,98, 31,44, 46,32, 49,31, 53,61, 53,88, 58,67, 71,45, 71,87, 82,80, 112,72, 117,00, 143,13, 147,98, 170,23.

Eksempel 2

5 **N-[(3S,4S)-4-(bifenyl-4-yloksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid**



10 **Trinn 1. Syntese av trans-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-ol.**

3,6-dioksabisyklo[3,1,0]heksan (100 g, 1,16 mol), 4-bromfenol (241,1 g, 1,39 mol), cesiumkarbonat (492 g, 1,51 mol) og benzyltrietylammmoniumklorid (52,9 g, 0,23 mol) ble suspendert i dioksan (1 l) og oppvarmet ved reflux i 18 timer. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med etylacetat, deretter vasket med mettet vandig natriumkarbonatløsning. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte organiske porsjonene ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*, for å tilveiebringe ubearbeidet produkt, hvilket størknet da det fikk bli stående. Denne ble anvendt uten rensing i det neste trinnet. Utbytte: 354 g, >100 %, forutsatt kvantitativ. Materiale fra et forsøk i mindre skala utført på lignende måte ble rensed ved silikagelkromatografi for karakterisering (gradient: 10 % til 35 % etylacetat i heptan), for å gi *trans*-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-ol som et faststoff. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,09 (br d, *J*=4,5 Hz, 1 H), 3,83 (m, 1 H), 3,91 (dd, *J*=10,3, 2,1 Hz, 1 H), 4,05 (dd, *J*=10,1, 4,0 Hz, 1 H), 4,26 (dd, *J*=10,4, 4,9 Hz, 1 H), 4,41 (br s, 1 H), 4,67 (m, 1 H), 6,81 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,40 (d, *J*=9,1 Hz, 2H).

Trinn 2. Syntese av trans-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-ylmetansulfonat.

30

Trietylamin (181,9 ml, 1,31 mol) ble tilsatt i en løsning av *trans*-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-ol fra det foregående trinnet (354 g, forutsatt 300,6 g, 1,16 mol) i metylenklorid (2 l), og reaksjonen ble avkjølt til 0 °C i et isbad. Metansulfonylklorid (101,3 ml, 1,31 mol) ble deretter tilsatt i dråpevis, mens reaksjonstemperaturen ble holdt under 5 °C, og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 18 timer. Vann (1,5 l) ble tilsatt, og det vandige sjiktet ble ekstrahert med metylenklorid. De organiske stoffene ble kombinert og tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å gi produkt som en brun olje. Utbytte: 399,6 g, 1,18 mol, kvantitativt. Materiale fra et forsøk i mindre skala utført på lignende måte ble rensset ved trituert med etanol for karakterisering (gradient: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,10 (s, 3H), 4,00 (br dd, J=10,4, 1,9 Hz, 1 H), 4,07 (m, 1 H), 4,16 (dd, J=11,1, 3,9 Hz, 1 H), 4,23 (dd, J=10,5, 4,6 Hz, 1 H), 4,98 (br d, J=4,6 Hz, 1 H), 5,20 (m, 1 H), 6,85 (d, J=9,1 Hz, 2H), 7,42 (d, J=9,0 Hz, 2H).

Trinn 3. Syntese av *cis*-3-azido-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran.

En løsning av *trans*-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-ylmetansulfonat (133,2 g, 0,395 mol) i dimetylformamid (3 l) ble tilsatt natriumazid (192,6 g, 2,96 mol) og reaksjonen ble oppvarmet ved 110 °C i 66 timer. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og vann (12 l) ble tilsatt. Denne reaksjonen ble utført totalt tre ganger på den samme skalaen, og de kombinerte batchene ble ekstrahert med tert-butylmetyleter. De organiske sjiktene ble deretter tørket over natriumsulfat og konsentrert *in vacuo* for å gi produkt som en rødbrun olje, kontaminert med 18 % dimetylformamid. Korrigert utbytte: 286,7 g, 1,01 mol, 85 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,93-3,97 (m, 2H), 4,00 (m, 1 H), 4,09 (dd, J=8,7, 5,8 Hz, 1 H), 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).

Trinn 4. Syntese av *cis*-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin.

En løsning av *cis*-3-azido-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran (286,7 g, 1,01 mol) i tetrahydrofuran (1,25 l) ble avkjølt til 0 °C og behandlet med trifenyfosfin (278 g, 1,06 mol). Reaksjonen ble tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt i 18 h. Vann (53 ml) ble tilsatt og reaksjonen ble omrørt ved romtemperatur i 66 timer. Løsemiddel ble fjernet under redusert trykk og resten ble blandet med dietyleter. Supernatanten ble dekantert og konsentrert *in vacuo*, tilveiebringende en rest som ble filtrert gjennom en kort silikapluggel (gradient: 0 % til 5 % metanol i

metylenklorid) for å gi *cis*-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin (155 g) og 366 gram urent produkt. En syre-/baseekstrahering ble utført på det urene materialet for å tilveiebringe ytterligere produkt (48,5 g). Totalt utbytte: 203,5 g, 0,788 mol, 68 % over fire trinn. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,6 (m, 1 H), 3,7 (m, 1 H), 3,9 (m, 1 H), 4,0 (m, 1 H), 4,1 (m, 1 H), 4,6 (m, 1 H), 6,8 (m, 2H), 7,3 (m, 2H).

Trinn 5. Syntese av (3S,4S)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin.

En blanding av *cis*-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin (191 g, 0,74 mol) og (1S)-(+)-10-kamfersulfonsyre (154,2 g, 0,66 mol) ble løst i 2-propanol (2,4 l) og vann (100 ml) ved reflux. Den klare løsningen ble tillatt å avkjøles til romtemperatur over 18 timer, og de resulterende krystallene ble isolert, vasket og tørket for å gi (+)-kamfersulfonsyresaltet av (3S,4S)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin (139,2 g, 0,284 mol) med et e.e. (enantiomerisk overskudd) på 85 %. Rekrystallisering fra 2-propanol (1,2 l) og vann (70 ml) ga (+)-kamfersulfonsyresaltet av (3S,4S)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin, med et e.e. på 99 %. Utbytte: 113,2 g, 0,23 mol, 31%. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,74 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 1,23 (d, halvparten av AB-kvartett *J*=10 Hz, 1H), 1,29 (d, halvparten av AB kvartett, *J*=10 Hz, 1H), 1,76-1,94 (m, 2H), 2,19-2,28 (m, estimert 2H), 2,35 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 2,66-2,73 (m, estimert 1H), 2,85 (d, *J*=14,7 Hz, 1H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,96-4,10 (m, 3H), 5,04 (m, 1 H), 6,99 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,52 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 8,23 (br s, 3H). Ytterligere (3S,4S)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin (+)-kamfersulfonsyresalt (13,6 g, 27,7 mmol) fra et annet forsøk ble tilsatt og den kombinerte batchen (126,8 g, 0,258 mol) ble vasket med 2N vandig natriumhydroksidløsning og ekstrahert tre ganger med metylenklorid. De organiske sjiktene ble kombinert og konsentrert *in vacuo*, for å gi (3S,4S)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin som et hvitt faststoff med et e.e. på 99 %. Utbytte: 65,6 g, 0,254 mmol, 98 % for nøytralisering.

De kombinerte moderlutene fra det ovennevnte, anrikt i (3R,4R)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin, ble vasket med 2N natriumhydroksid og ekstrahert med metylenklorid. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert *in vacuo* for å gi en rest (156,3 g, 0,606 mol produkt og dets enantiomer). Dette materialet ble kombinert med (1R)-(-)-10-kamfersulfonsyre (126,2 g, 0,54 mol) og løses i 2-propanol (1,65 l) og vann

(100 ml) ved reflux. Den klare løsningen ble tillatt å avkjøles til romtemperatur i løpet av 18 timer og de resulterende krystallene ble isolert, vasket og tørket. Dette ga (-)-kamfersulfonsyresaltet av (3*R*,4*R*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin (152,6 g, 0,311 mol), med et e.e. på 90 %. Rekrystallisering som ovenfor ga (-)-kamfersulfonsyresaltet av (3*R*,4*R*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin som et hvitt faststoff, med et e.e. på 99 %. Utbytte: 132,0 g, 0,27 mol, 36 %.

Moderluten ble konsentrert *in vacuo*, vasket med 2N natriumhydroksid og ekstrahert med metylenklorid. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket over natriumsulfat og konsentrert under redusert trykk for å oppnå en blanding av (3*S*,4*S*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin og dets enantiomer (67,7 g, 0,26 mol). Sammen med (1*S*)-(+)-10-kamfersulfonsyre (54,6 g, 0,24 mol), dette materialet ble løst i 2-propanol (425 ml) og vann (17,5 ml) ved reflux. Den klare løsningen ble tillatt å nå romtemperatur i løpet av 18 timer og de resulterende krystallene ble isolert, vasket og tørket. Dette ga ytterligere (3*S*,4*S*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin (+)-kamfersulfonsyresalt (48,0 g, 97,9 mmol), med et e.e. på 89-93 % Rekrystallisering ga (3*S*,4*S*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin (+)-kamfersulfonsyresalt (40,0 g, 81,6 mmol, ytterligere 11 %) med et e.e. på 99+ %.

Trinn 6. Syntese av *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid.

En løsning av (3*S*,4*S*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-amin (65,6 g, 0,254 mol) i metylenklorid (500 ml) ble tilsatt 1,8-diazabisyklo[5,4,0]undek-7-en (DBU, 53 ml, 0,35 mol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og propan-2-sulfonylklorid (31,2 ml, 0,28 mol) ble dråpevis tilsatt. Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 2 timer. Reaksjonen ble overvåket ved proton-NMR: ytterligere propan-2-sulfonylklorid (2,8 ml, 25 mmol) ble tilsatt og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i ytterligere 18 timer. På nytt reaksjonen ble overvåket ved NMR og ytterligere propan-2-sulfonylklorid (2,8 ml, 25 mmol) ble tilsatt. Etter 2,5 timer ble reaksjonen fullført ifølge NMR-analyse. Vann (500 ml) ble tilsatt og sjiktene ble separert. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med metylenklorid, og de kombinerte organiske sjiktene ble tørket over kalsiumsulfat, filtrert, og konsentrert *in vacuo*. Resten ble løst i metylenklorid og vasket med vandig saltsyre (1 N, 2 x 300 ml), tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *in*

vacuo for å gi *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid som en oransje/brun olje. Utbytte: 92,5 g, 0,254 mol, 100 %. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, *J*=7 Hz, 3H), 1,38 (d, *J*=7 Hz, 3H), 3,15 (septett, *J*=7 Hz, 1 H), 3,69 (dd, *J*=8,5, 8,5 Hz, 1 H), 3,93 (dd, *J*=10,6, 1,5 Hz, 1 H), 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). Den absolutte konfigurasjonen av dette materialet ble etablert via røntgenkrystallografisk analyse av et krystall av *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid vokst fra en heptan/etylacetatløsning. Resultatene er beskrevet under.

5

Et 0,90 Å-datasett (maksimum sin $\Theta/\lambda=0,56$) ble samlet på et Bruker APEX diffraktometer. Den endelige R-indeksen var 3,61 %.

10

Tabell 1. Krystalldata og strukturforedling

Empirisk formel	C ₁₃ H ₁₈ NO ₄ SBr	
Formelvekt	364,25	
Temperatur	298(2) K	
Bølgelengde	1,54178 Å	
Krystalssystem	Monoklinisk	
Romgruppe	P2(1)	
Enhetscelledimensjoner	a = 5,9363(2) Å	α = 90°.
	b = 10,5879(3) Å	β = 103,2060(10)°.
	c = 12,8451(3) Å	γ = 90°.
Volum	786,00(4)Å ³	
Z	2	
Densitet (beregnet)	1,539 Mg/m ³	
Absorpsjonskoeffisient	4,921 mm ⁻¹	
F(000)	372	
Krystallstørrelse	0,10x0,30x0,46 mm ³	
Tetaområde for datainnsamling	3,53 til 58,95°.	
Innsamlede refleksjoner	3091	

Uavhengige refleksjoner	1793 [R(int) = 0,0354]
Fullstendighet til teta = 58,95°	94,4 %
Absorpsjonskorreksjon	Empirisk absorpsjonskorreksjon
Raffineringsmetode	Minste kvadraters metode med full matrise F ²
Data/begrensninger/parametere	1793 / 1 (182).
Egnethet på F ²	1,059
R-sluttindekser [I>2sigma(I)]	R1 = 0,0361, wR2 = 0,0989
R-indekser (alle data)	R1 = 0,0363, wR2 = 0,0991
Absolutt strukturparameter	0,07(3)
Ekstinksjonskoeffisient	0,0186(12)
Største diff. topp og hull	0,334 og -0,419 e.Å ⁻³

Tabell 2. Atomkoordinater ($\times 10^4$) og ekvivalente isotrope fortrenningsparametere ($\text{Å}^2 \times 10^3$). U(ekv) er definert som en tredjedel av sporet av den ortogonaliserte U_{ij} -tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	16729(5)	-2517(4)	8631(3)	64(1)
C(2)	15699(8)	-1365(5)	8185(4)	53(1)
C(3)	13507(7)	-1173(4)	8572(3)	40(1)
C(4)	13927(7)	-2000(5)	9573(4)	44(1)
C(5)	15252(8)	-3101(5)	9223(4)	51(1)
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)

	x	y	z	U(eq)
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)

Tabell 3. Bindingslengder [\AA] og vinkler [$^{\circ}$].

O(1)-C(2)	1,425(7)	N(13)-C(4)-C(3)	113,7(4)
O(1)-C(5)	1,426(6)	N(13)-C(4)-C(5)	116,2(4)
C(2)-C(3)	1,509(6)	C(3)-C(4)-C(5)	100,7(4)
C(3)-O(6)	1,428(5)	O(1)-C(5)-C(4)	104,2(4)
C(3)-C(4)	1,528(6)	C(7)-O(6)-C(3)	119,1(3)
C(4)-N(13)	1,436(6)	C(8)-C(7)-O(6)	115,1(4)
C(4)-C(5)	1,530(7)	C(8)-C(7)-C(12)	120,8(4)
O(6)-C(7)	1,378(5)	O(6)-C(7)-C(12)	124,0(4)
C(7)-C(8)	1,370(6)	C(7)-C(8)-C(9)	120,4(5)
C(7)-C(12)	1,394(7)	C(10)-C(9)-C(8)	119,0(5)
C(8)-C(9)	1,386(6)	C(11)-C(10)-C(9)	121,0(5)
C(9)-C(10)	1,383(8)	C(11)-C(10)-Br(20)	119,4(4)
C(10)-C(11)	1,373(7)	C(9)-C(10)-Br(20)	119,6(4)
C(10)-Br(20)	1,904(5)	C(10)-C(11)-C(12)	120,1(5)
C(11)-C(12)	1,396(7)	C(11)-C(12)-C(7)	118,5(5)
N(13)-S(14)	1,615(3)	C(4)-N(13)-S(14)	121,2(3)
S(14)-O(16)	1,415(4)	O(16)-S(14)-O(15)	120,2(3)
S(14)-O(15)	1,417(4)	O(16)-S(14)-N(13)	107,4(2)

S(14)-C(17)	1,794(6)	O(15)-S(14)-N(13)	107,8(2)
C(17)-C(19)	1,483(9)	O(16)-S(14)-C(17)	110,0(3)
C(17)-C(18)	1,532(8)	O(15)-S(14)-C(17)	104,3(3)
C(2)-O(1)-C(5)	109,0(3)	N(13)-S(14)-C(17)	106,4(2)
O(1)-C(2)-C(3)	107,8(4)	C(19)-C(17)-C(18)	111,7(6)
O(6)-C(3)-C(2)	111,6(4)	C(19)-C(17)-S(14)	112,8(4)
O(6)-C(3)-C(4)	105,5(3)	C(18)-C(17)-S(14)	108,5(5)
C(2)-C(3)-C(4)	102,3(4)		

Symmetritransformasjoner anvendt for å generere ekvivalente atomer

- 5 **Tabell** 4. Anisotrope fortrenningsparametere ($\text{\AA}^2 \times 10^3$). Den anisotrope fortrenningsfaktoreksponenten antar formen: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2}U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^*U_{12}]$

	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)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
S(14)	48(1)	46(1)	38(1)	9(1)	8(1)	0(1)
O(15)	57(2)	88(3)	53(2)	19(2)	-1(2)	23(2)
O(16)	69(2)	92(3)	52(2)	10(2)	15(2)	-34(2)
C(17)	72(3)	68(4)	40(2)	-2(3)	12(3)	-2(3)
C(18)	116(5)	108(6)	48(3)	-7(4)	17(3)	-9(5)
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)

Tabell 5. Hydrogenkoordinater ($\times 10^4$) og isotrope fortrenningsparametere ($\text{\AA}^2 \times 10^3$).

	x	y	z	U(eq)
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

	x	y	z	U(eq)
H(19B)	8408	-949	11342	80
H(19C)	9924	-270	10659	80

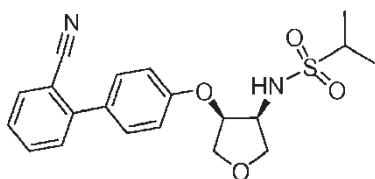
Trinn 7. Syntese av *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(bifenyl-4-yloksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid.

5 I en mikrobølgeflaske ble det tilsatt *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid (124 mg, 0,340 mmol), fenyloborsyre (63,5 mg, 0,521 mmol), disykloheksyl(2',4',6'-triisopropylbifenyl-2-yl)fosfin (XPhos, 16,2 mg, 0,034 mmol), palladium(II)acetat (5,2 mg, 0,023 mmol) og kaliumfluorid (99,6 mg, 1,71 mmol). Flasken ble kapslet, og spylt tre
10 ganger med nitrogen/vakuum. En 1:1-blanding av avgasset metanol/toluen (1,5 ml) ble tilsatt og reaksjonen gjennomgikk mikrobølgestråling ved 130 °C i 30 minutter. Løsningsmidlet ble fjernet *in vacuo* og resten ble fordelt mellom etylacetat og mettet vandig natriumkloridløsning. Det vandige sjiktet ble ekstrahert to ganger med etylacetat, og organiske sjiktene ble kombinert, tørket
15 over natriumsulfat, filtrert, og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert ved silikagelkromatografi (gradient: 10 % til 25 % etylacetat i heptan), for å gi tittelforbindelsen som et faststoff. Utbytte: 90 mg, 0,25 mmol, 73 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 3,17 (septett, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J*=8,6, 8,6 Hz, 1 H), 4,01 (dd, *J*=10,6, 1,6 Hz, 1 H), 4,16-4,30 (m, 3H), 4,84 (m, 1 H), 5,09 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,34 (t, *J*=7,4 Hz, 1 H), 7,44 (dd, *J*=7,6, 7,6 Hz, 2H), 7,55 (m, 4H). ¹³C
20 NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 16.48, 16.55, 54.27, 55.35, 70.29, 71.96, 75.87, 115.85, 126.65, 126.88, 128.34, 128.68, 135.11, 140.25, 155.93.

25 **Eksempel 3**

***N*-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-cyanobifenyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid**

30



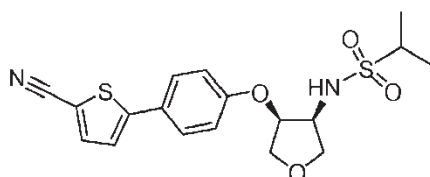
Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av eksempel 2, bortsett fra at (2-cyanofenyl)borsyre ble anvendt i stedet for fenylborsyre, for å gi produkt som et faststoff. Utbytte: 675,3 mg, 1,75 mmol, 85 %. LCMS m/z 387.0 (M+1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,36 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,19 (septett, $J=6,8$ Hz, 1 H), 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, 1 H), 4,21 (dd, $J=10,6, 4,3$ Hz, 1 H) 4,30 (m, 1 H), 4,82 (m, 1 H), 5,53 (d, $J=9,6$ Hz, 1 H), 7,03 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,43 (ddd, $J=7,7, 7,7, 1,1$ Hz, 1 H), 7,48 (br d, $J=7,9$ Hz, 1 H), 7,51 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,63 (ddd, $J=7,7, 7,7, 1,4$ Hz, 1 H), 7,75 (br dd, $J=7,8, 1,1$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16,19 16,24, 53,89, 55,03, 69,86, 71,62, 75,48, 110,47, 115,39, 118,53, 127,00, 129,53, 129,86, 131,26, 132,58, 133,35, 144,32, 156,76.

15

Eksempel 4

***N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cyano-2-tienyl)fenoksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid**

20



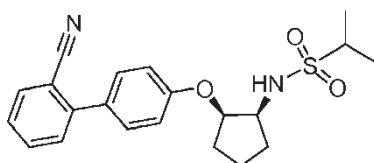
Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av eksempel 2, bortsett fra at (5-cyano-2-tienyl)borsyre ble anvendt i stedet for fenylborsyre, for å gi produkt som et faststoff. Utbytte: 365 mg, 0,93 mmol, 58 %. LCMS m/z 393,5 (M+1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1,39 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 1,41 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,21 (septett, $J=6,8$ Hz, 1 H), 3,77 (dd, $J=8,8, 8,8$

25

Hz, 1 H), 3,99 (dd, $J=10,7, 1,6$ Hz, 1 H), 4,18 (dd, $J=7,8, 7,8$ Hz, 1 H), 4,23 (dd, $J=10,7, 4,3$ Hz, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,88 (m, 1 H), 5,31 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,19 (d, $J=3,9$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J=3,9$ Hz, 1 H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 16,35, 54,07, 55,26, 69,84, 71,73, 75,84, 107,00, 114,23, 116,02, 122,36, 125,87, 127,67, 138,35, 151,01, 157,40.

Eksempel 5

10 ***N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyanobifenyl-4-yl)oksy]syklopentyl}propan-2-sulfonamid**



15 **Trinn 1. Syntese av *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanol.**

6-oksabisyklo[3,1,0]heksan (2,04 ml, 23,5 mmol), 4-bromfenol (4,49 g, 26,0 mmol), cesiumkarbonat (99 %, 8,93 g, 27,1 mmol) og benzyltrietylammoniumklorid (99 %, 1,09 g, 4,74 mmol) ble suspendert i dioksan (65 ml) og oppvarmet ved reflux i 18 timer. Ytterligere 6-oksabisyklo[3,1,0]heksan (0,50 ml, 5,8 mmol) ble tilsatt, og oppvarming fortsatte i 66 timer. På nytt ble 6-oksabisyklo[3,1,0]heksan (0,50 ml, 5,8 mmol) tilsatt, og reaksjonsblandingen ble oppvarmet ved reflux i ytterligere 18 timer. Reaksjonen ble deretter avkjølt til romtemperatur, konsentrert *in vacuo* og fordelt mellom mettet vandig natriumbikarbonatløsning og etylacetat. Det organiske sjiktet ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning, tørket over kalsiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk for å gi en gyllen olje, som ble rensed via kromatografi på silikagel (gradient: 0 % til 20 % etylacetat i heptan) for å tilveiebringe produkt som en olje. Utbytte: 3,21 g, 12,5 mmol, 30 48 %. GCMS m/z 256, 258 (M^+). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,64 (d, $J=3,7$ Hz,

1 H), 1,60-1,68 (m, 1 H), 1,70-1,88 (m, 3H), 2,07 (m, 1 H), 2,17 (m, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 6,80 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=9,0$ Hz, 2H).

Trinn 2. Syntese av *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentylmetansulfonat.

5 Tittelforbindelsen i trinn 2 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *trans*-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-ylmetansulfonat i eksempel 2, bortsett fra at *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanol ble anvendt i stedet for *trans*-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-ol, og reaksjonsblandingen ble stanset ved å sette til mettet vandig ammoniumkloridløsning. Det organiske sjiktet ble deretter vasket med mettet vandig ammoniumkloridløsning, vasket 10 med mettet vandig natriumkloridløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe produkt som en brun olje. Utbytte: 3,86 g, 11,5 mmol, 98 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,79-2,0 (m, 4H), 2,14-2,26 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 4,78 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 6,82 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 15 7,39 (d, $J=9,1$ Hz, 2H).

Trinn 3. Syntese av *cis*-2-azidosyklopentyl 4-bromfenyleter.

En løsning av *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentylmetansulfonat (3,52 g, 10,5 mmol) i dimetylformamid (22 ml) ble tilsatt natriumazid (897 mg, 13,7 mmol) 20 og reaksjonen ble oppvarmet ved 100 °C i 18 timer. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur og fordelt mellom etylacetat og 1N vandig litiumkloridløsning. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat, og de kombinerte organiske sjiktene ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning, tørket over kalsiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe produkt som en 25 brun olje, som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing. Utbytte: 2,59 g, 9,18 mmol, 87 %. ^1H NMR (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).

Trinn 4. Syntese av *cis*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanamin.

30 En løsning av *cis*-2-azidosyklopentyl 4-bromfenyleter fra det foregående trinnet (2,59 g, 9,18 mmol) i tetrahydrofuran (63 ml) og vann (5,0 ml) ble behandlet med polymer-støttet trifenyfosfin (3 mmol/g, 7,15 g, 21,5 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 18 timer, deretter filtrert gjennom Celite®. Filterputen ble skylt med 35 tetrahydrofuran, deretter med en blanding av metylenklorid og metanol, og de

kombinerte filtratene ble konsentrert *in vacuo*, og gjort azeotrop med etanol. Resten ble rensert ved kromatografi på silikagel (gradient: 0 % til 10 % metanol i etylacetat) for å gi produkt som en lys brun olje. Utbytte: 1,43 g, 5,58 mmol, 61 %. MS (APCI) m/z 257,9 (M+1). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,47 (br s, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 3,35 (ddd, $J=8,6, 7,0, 4,7$ Hz, 1 H), 4,42 (m, 1 H), 6,80 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=9,0$ Hz, 2H).

Trinn 5. Syntese av *cis-N*-[2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid.

En slurry av *cis*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanamin (1,43 g, 5,58 mmol) i metylenklorid (38,5 ml) ble tilsatt 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undek-7-en (1,40 ml, 9,36 mmol), deretter 4-(dimetylamino)pyridin (915 mg, 7,49 mmol). Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 0 °C og propan-2-sulfonylklorid (0,937 ml, 8,38 mmol) ble dråpevis tilsatt. Blandingen ble tillatt å varmes til romtemperatur og omrørt i 18 h. Reaksjonen ble behandlet med 1 N vandig saltsyre, og det organiske sjiktet ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning, tørket over kalsiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Den resulterende resten ble rensert ved silikagelkromatografi (gradient: 0 % til 15 % etylacetat i heptan) for å tilveiebringe produkt som en fargeløs gummi. Utbytte: 1,586 g, 4,38 mmol, 78 %.

Trinn 6. Isolering av *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]-propan-2-sulfonamid.

Separering av enantiomerene omfattende *cis-N*-[2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid (1,586 g, 4,38 mmol) ble utført ved kiral kromatografi. Kolonne: ChiralPak® AD-H, 2,1 x 25 cm, 5 μm ; Mobil fase: 75:25 karbondioksid: metanol; strømningshastighet: 65 g / min Den først eluerende forbindelsen var enantiomer *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid (767 mg, 2,12 mmol, 48 %) og the andre eluerende topp tilveiebrakte ønsket produkt *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid etter fjerning av løsemiddel *in vacuo*. Utbytte: 758 mg, 2,09 mmol, 48 %. Den absolute stereokjemien av disse enantiomerene ble tildelt analogt med deres høyere homologer (se eksempel 7). Tittelforbindelsen, syntetisert i de følgende trinn, viste seg å være betydelig mer potent enn dets enantiomer (fremstilt i the same way fra *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid. På denne basisen

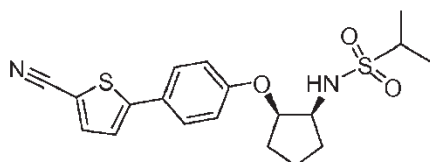
ble (1 S,2R)-konfigurasjon tildelt til *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid. MS (APCI) *m/z* 364,2 (M+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,38 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,79-1,98 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 3,13 (septett, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 4,59 (m, 1 H), 4,63 (d, *J*=9,5 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=9,1 Hz, 2H). Data for *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid: MS (APCI) *m/z* 362,2, 364,2 (M+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,35 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,38 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,78-1,97 (m, 4H), 2,12 (m, 1H), 3,13 (septett, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,86 (m, 1 H), 4,59 (m, 1 H), 4,64 (d, *J*=9,5 Hz, 1 H), 6,78 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

Trinn 7. Syntese av forbindelse *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyanobifenyl-4-yl)oksy]syklopentyl}propan-2-sulfonamid.

Tittelforbindelsen i trinn 7 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av eksempel 2, bortsett fra at *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid ble anvendt i stedet for *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid, og (2-cyanofenyl)borsyre ble tilsatt i stedet for fenylborsyre. Etter reaksjonsblandingen ble konsentrert *in vacuo*, it ble direkte rensed ved silikagelkromatografi i dette tilfellet (elueringsmiddel: 25 % etylacetat i heptan), for å gi produktet som et klebrig hvitt skum. Triturering med heksan ga produkt som et hvitt pulver. Utbytte: 53 mg, 0,14 mmol, 82 %. MS (APCI) *m/z* 382,9 (M-1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 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 (septett, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,90 (m, 1 H), 4,70 (m, 2H), 7,01 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,42 (ddd, *J*=7,6, 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,8 Hz, 2H), 7,64 (ddd, *J*=7,7, 7,7, 1,4 Hz, 1 H), 7,76 (m, 1 H).

Eksempel 6

***N*-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-cyano-2-tienyl)fenoksy]syklopentyl}propan-2-sulfonamid**

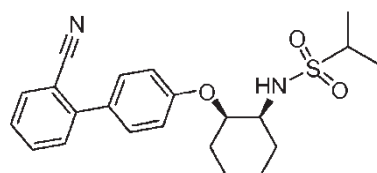


En mikrobølgeflaske ble tilsatt *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid (150,0 mg, 0,414 mmol), (5-cyano-2-tienyl)borsyre (95,0 mg, 0,621 mmol), disykloheksyl(2',4',6'-triisopropylbifenyl-2-yl)fosfin (20,2 mg, 0,0410 mmol), palladium(II)acetat (7,4 mg, 0,033 mmol) og kaliumfluorid (120 mg, 2,07 mmol). Dimetoksyetan (1,5 ml) ble tilsatt og reaksjonsblandingen ble rensert tre ganger med nitrogen/vakuum. Reaksjonen gjennomgikk mikrobølgestråling ved 120 °C i 2 timer, deretter løsemiddel ble fjernet *in vacuo* og resten ble fordelt mellom etylacetat og mettet vandig natriumkloridløsning. Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat, og organiske sjiktene ble kombinert, tørket over kalsiumsulfat, filtrert, og konsentrert *in vacuo*. Resten ble rensert ved preparativ tyjnnsjiktskromatografi på silikagel (elueringsmiddel: 40 % etylacetat i heptan), for å gi tittelforbindelsen som en gul olje som deretter størknet. Utbytte: 104 mg, 0,266 mmol, 64 %. LCMS *m/z* 391,0 (*M*+1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, *J*=6,8 Hz, 3H), 1,66 (m, 1 H), 1,81-1,94 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (septett, *J*=6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,64 (d, *J*=9,5 Hz, 1 H), 4,69 (m, 1 H), 6,95 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,18 (d, *J*=4,0 Hz, 1 H), 7,54 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,57 (d, *J*=3,9 Hz, 1 H).

Eksempel 7

***N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyanobifenyl-4-yl)oksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid**

25



Trinn 1. Syntese av *trans*-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol.

Natriummetall (2,58 g, 112 mmol) ble kombinert med absolutt etanol (200 ml) og tillatt å omsettes fullstendig. 4-bromfenol (19,4 g, 112 mmol) ble tilsatt, og reaksjonen ble omrørt i 20 minutter, på hvilket tidspunkt 7-oksabisyklo[4,1,0]heptan (10,0 g, 102 mmol) ble tilsatt, og løsningen ble oppvarmet ved reflux i 15 timer. Etter fjerning av løsemiddel *in vacuo*, resten ble fordelt mellom vann (300 ml) og etylacetat (100 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert med etylacetat (2 x 100 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vann (2 x 200 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert, og konsentrert under redusert trykk. Den resulterende lys brune faststoffet ble rekrystallisert fra heptan (omtrent 200 ml) for å tilveiebringe *trans*-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol som et dunaktig hvitt faststoff. Utbytte: 12,5 g, 46,1 mmol, 45 %. ¹H NMR (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, 1 H), 6,84 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

Trinn 2. Syntese av (1*R*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksylacetat.

trans-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol (5,305 g, 19,56 mmol) ble løst i etylacetat (196 ml) og behandlet med vinylacetat (3,37 g, 39,1 mmol), fulgt av lipaseenzym fra *Candida antarctica* (Novozyme 435, Sigma L4777, lipaseimmobilisert på akrylresin, 5,3 g). Reaksjonen ble kapslet og omrørt i 18 timer, deretter filtrert gjennom Celite® og skylt med etylacetat (500 ml). Konsentrasjon av filtratet *in vacuo* tilveiebrakt en blek gul olje, som ble rensset via silikagelkromatografi (gradient: 0 % til 10 % etylacetat i heptan) for å gi (1*R*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksylacetat, det mindre polare produktet, som en fargeløs olje. Utbytte: 2,047 g, 6,54 mmol, 33 %. Data for (1*R*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksylacetat: ¹H NMR (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, 1 H), 4,96 (m, 1 H), 6,84 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=9,1 Hz, 2H). Enantiomeralkohol (1*S*,2*S*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol, det mer polare produktet, ble oppnådd som et hvitt faststoff (3,57 g). Data for (1*S*,2*S*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,46 (m, 4H), 1,74-1,79 (m, 2H), 2,08-2,15 (m, 2H), 2,50 (br s, 1 H), 3,72 (ddd, *J*=10,6, 8,5, 4,6 Hz, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 6,84 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,38 (d, *J*=9,0 Hz, 2H). De absolutte konfigurasjonene av disse forbindelsene ble tildelt på grunnlag av en røntgenkristallstruktur av enantiomeren på *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksyl]propan-2-sulfonamid (se trinn 7 under).

Trinn 3. Syntese av (1R,2R)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol.

En løsning av (1R,2R)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksylacetat (2,047 g, 6,54 mmol) i metanol (12,2 ml) og vann (0,32 ml) ble avkjølt til 0 °C og behandlet med litiumhydroksidhydrat (95 %, 1,73 g, 39,2 mmol). Reaksjonen ble omrørt ved 0 °C i 15 minutter, deretter tillatt å varmes og omrøres ved romtemperatur i 18 timer. Metanolen ble fjernet under redusert trykk, og den vandige resten ble fordelt mellom etylacetat (200 ml) og vann (100 ml). Etter ekstrahering av det vandige sjiktet med etylacetat (100 ml) ble de kombinerte organiske fasene vasket med mett vandig natriumkloridløsning (100 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo* for å tilveiebringe (1R,2R)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol som en gul olje. Utbytte: 1,76 g, 6,49 mmol, 99 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,46 (m, 4H), 1,74-1,79 (m, 2H), 2,08-2,14 (m, 2H), 3,72 (ddd, *J*=10,5, 8,4, 4,7 Hz, 1 H), 3,96 (m, 1 H), 6,84 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,37 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

Trinn 4. Syntese av (1R,2R)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksylmetansulfonat.

Tittelforbindelsen i trinn 4 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentylmetansulfonat i eksempel 5, bortsett fra at (1R,2R)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol ble anvendt i stedet for *trans*-2-(4-bromfenoksy)syklopentanol. (1R,2R)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksylmetansulfonat ble oppnådd som en lys gyllen olje. Utbytte: 3,60 g, 10,3 mmol, kvantitativt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26-1,51 (m, 3H), 1,64-1,84 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 4,22 (ddd, *J*=10,2, 8,5, 4,6 Hz, 1 H), 4,64 (ddd, *J*=10,6, 8,4, 4,9 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J*=9,1 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=9,1 Hz, 2H).

Trinn 5. Syntese av (1R,2S)-2-azidosykloheksyl 4-bromfenyleter.

En løsning av (1R,2R)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksylmetansulfonat (3,55 g, 10,2 mmol) i dimetylformamid (21,8 ml) og vann (2,43 ml) ble tilsatt natriumazid (95 %, 2,09 mg, 30,5 mmol) og reaksjonen ble oppvarmet ved 120 °C i 23 timer. Reaksjonen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med vann (400 ml) og ekstrahert med etylacetat (4 x 400 ml). De kombinerte organiske sjiktene ble vasket med vandig litiumkloridløsning (1 N, 400 ml), vasket med

vann (400 ml), og tørket over magnesiumsulfat. Filtrering og fjerning av løsemidler *in vacuo* ga (1*R*,2*S*)-2-azidosykloheksyl 4-bromfenyleter som en oransje olje, som ble anvendt i det neste trinnet uten ytterligere rensing. Utbytte: 2,85 g, 9,62 mmol, 94 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36-1,48 (m, 2H), 1,62-1,76 (m, 4H), 1,96-2,07 (m, 2H), 3,63 (m, 1 H), 4,43 (m, 1 H), 6,85 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=8,9 Hz, 2H).

Trinn 6. Syntese av (1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanamin.

En løsning av (1*R*,2*S*)-2-azidosykloheksyl 4-bromfenyleter fra det foregående trinnet (2,85 g, 9,62 mmol) i tetrahydrofuran (59 ml) og vann (4,6 ml) ble behandlet med polymer-støttet trifenyfosfin (3 mmol/g, 7,87 g, 23,6 mmol). Reaksjonen ble omrørt i 18 timer, deretter filtrert gjennom Celite®. Filterputen ble skylt med tetrahydrofuran (250 ml), deretter med etylacetat (400 ml), og de kombinerte filtratene ble konsentrert *in vacuo*, og gjort azeotrop med etanol. Resten ble rensed ved kromatografi på silikagel (gradient: 0 % til 10 % metanol i diklormetan) for å gi (1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanamin som en gul olje. Utbytte: 1,82 g, 6,74 mmol, 70 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33-1,55 (m, 4H), 1,66-1,75 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 2,07 (br s, 2H), 2,97 (m, 1 H), 4,39 (m, 1 H), 6,85 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,36 (d, *J*=9,0 Hz, 2H).

Trinn 7. Syntese av *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksyl] propan-2-sulfonamid.

Tittelforbindelsen i trinn 7 ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av *cis-N*-[2-(4-bromfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid i eksempel 5, bortsett fra at (1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy) sykloheksanamin ble anvendt i stedet for *cis*-2-(4-bromfenoksy)syklopentan-amin, og produktet rensing ble utført ved anvendelse av en gradient på 0 % til 1 % metanol i diklormetan. *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksyl] propan-2-sulfonamid ble oppnådd som et hvitt skum. Utbytte: 1,67 g, 4,44 mmol, 75 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,36 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,37 (d, *J*=6,9 Hz, 3H), 1,37-1,48 (m, 4H), 1,77-1,88 (m, 3H), 2,06 (m, 1 H), 3,12 (septett, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,54 (m, 1 H), 4,48 (d, *J*=9,5 Hz, 1 H), 4,54 (m, 1 H), 6,84 (d, *J*=9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J*=9,0 Hz, 2H). Enantiomeren av *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksyl]propan-2-sulfonamid ble fremstilt ved anvendelse av lignende kjemi som det som er beskrevet ovenfor i dette trinn 7, men med anvendelse av (1*S*,2*S*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol som utgangsmateriale i

stedet for (1*R*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksanol. Den absolutte stereokjemien av enantiomeren av *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksyl]propan-2-sulfonamid ble etablert via røntgenkrystallografi.

5 **Trinn 8. Syntese av *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyanobifenyl-4-yl)oksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid.**

Tittelforbindelsen ble fremstilt ifølge den generelle fremgangsmåten for syntesen av eksempel 2, bortsett fra at *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksyl]propan-2-sulfonamid ble anvendt i stedet for *N*-[(3*S*,4*S*)-4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid, og mikrobølgestrålingen ble utført ved 140 °C i 55 minutter. Den ubearbeidede reaksjonsblandingen ble deretter filtrert gjennom Celite® og skylt med metanol. Fjerning av løsemiddel *in vacuo* tilveiebrakte et brunt faststoff, hvilket ble løst i etylacetat (100 ml) og vasket med vann (2 x 75 ml). De vandige sjiktene ble ekstrahert med etylacetat (75 ml), og de kombinerte organiske sjiktene ble vasket med mettet vandig natriumkloridløsning (75 ml), tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert *in vacuo*. Den resulterende fargeløse oljen ble rensert ved preparativ tynnsljtskromatografi på silikagel (elueringsmiddel: 1 % metanol i diklormetan) for å tilveiebringe tittelforbindelsen som et hvitt skum. Utbytte: 72 mg, 0,18 mmol, 34 %. LCMS *m/z* 399 (M+1). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,37 (d, *J*=7,2 Hz, 3H), 1,39 (d, *J*=7,0 Hz, 3H), 1,41-1,55 (m, 4H), 1,79-1,94 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,14 (septett, *J*=6,8 Hz, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 4,52 (d, *J*=9,4 Hz, 1 H), 4,66 (m, 1 H), 7,06 (d, *J*=8,7 Hz, 2H), 7,42 (ddd, *J*=7,6, 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,52 (d, *J*=8,6 Hz, 2H), 7,64 (ddd, *J*=7,7, 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H). Tittelforbindelsens biologiske aktivitet ble >150 ganger forbedret i forhold til dets enantiomer, som ble fremstilt på den samme måten fra enantiomeren av *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksyl]propan-2-sulfonamid.

30 **Eksempel 8-54**

Fremgangsmåte A: Arylkobling, eksemplifisert ved syntese av *trans-N*-{4-[(2'-etoksybifenyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid

trans-N-[4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid (91,1 mg, 0,250 mmol), (2-etoksyfenyl)borsyre (49,8 mg, 0,300 mmol), [1,1'-bis(difenylfosfino)ferrocen]diklorpalladium(II) (95 %, 38,5 mg, 0,050 mmol), og natriumkarbonat (63,6 mg, 0,600 mmol) ble kombinert i dioksan (3,2 ml) og vann (0,8 ml) og utsatt for mikrobølgestråling i 20 minutter ved 150 °C. Reaksjonen ble deretter filtrert gjennom Celite® og fordelt mellom vann (10 ml) og dietyleter (10 ml). Det vandige sjiktet ble ekstrahert med ytterligere dietyleter (2x10 ml), og de organiske sjiktene ble kombinert, tørket over natriumsulfat, filtrert, konsentrert *in vacuo*, og renses ved silikagelkromatografi (gradient: 15 % til 35 % etylacetat i heptan), for å gi tittelforbindelsen som en gummi. Utbytte av rene fraksjoner: 16,6 mg, 0,041 mmol, 16 %. Se tabell 1 for karakteriseringsdata.

Fremgangsmåte B

Kobling av bromaromatisk og borsyre mediert ved tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0)

En Suzuki-kobling ble utført via en fremgangsmåte lignende den som ble rapportert av K. Kawaguchi et al. Journal of Organic Chemistry 2007, 72, 5119–5128 og tilsvarende støtteinformasjon.

Fremgangsmåte C

Kobling av amin til bromaromatisk, mediert ved tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0)

En amineringsreaksjon ble utført som beskrevet av X. Huang et al., Journal of the American Chemical Society 2003, 125, 6653–6655.

Fremgangsmåte D

Esterhydrolyse

Hydrolyse av alkylestere til den tilsvarende karboksylsyre ble utført under standardbetingelser, for eksempel med vandig natriumhydroksid.

Fremgangsmåte E**Fremstilling av *cis-N*-{4-[(4substituert)fenoksy]tetrahydrofuran-3-yl}propansulfonamider**

5

The borsyre (0,1 mmol) ble veid inn i en ampulle og behandlet med en løsning av *cis-N*-[4-(4-bromfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid (18,2 mg, 0,05 mmol) i avgasset etanol (0,8 ml). Deretter ble en løsning av natriumkarbonat (26,5 mg, 0,25 mmol) i vann (0,1 ml) tilsatt, og reaksjonsglasset ble rensert to ganger med vakuum, deretter fylt opp igjen med nitrogen. Tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) (2,9 mg, 0,0025 mmol) i avgasset toluen (0,1 ml) ble deretter tilsatt og reaksjonen ble oppvarmet til 80 °C i 16 timer. Deretter ble reaksjonen behandlet med en vandig løsning av natriumhydroksid (1 N, 1,5 ml) og etylacetat (2,3 ml) og reaksjonsglasset ble ristet og ekstrahert tre ganger med etylacetat. De kombinerte organiske sjiktene ble passert gjennom en faststoffaseekstraheringskassett fylt med natriumsulfat, og filtratet ble konsentrert *in vacuo*. Resten ble oppløst i dimetylsulfoksid (1 ml) og rensert ved preparativ HPLC: (kolonne: XBridge C₁₈, 5 µm, 19 x 100 mm; Løsemiddel A: 0,1 % ammoniumhydroksid i vann (v/v); Løsemiddel B: 0,1 % ammoniumhydroksid i acetonitril (v/v) ved anvendelse av en passende gradient).

10

15

20

Fremgangsmåte F**Fremstilling av *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(*N*',*N*'-disubstituert-4-aminofenoksy)sykloheksyl]propan-2-sulfonamider**

25

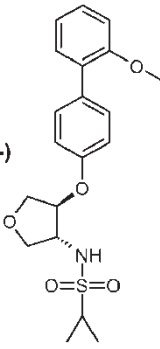
Aminet (0,35 mmol) ble veid inn i en ampulle. I en tørr boks ble det tilsatt avgasset 2-metyl-2-butanol (0,4 ml), en spatelspiss med disykloheksyl(2',4',6'-triisopropylbifenyl-2-yl)fosfin (XPhos, 0,7 mg, 0,0015 mmol), en spatelspiss med tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,14 mg, 0,00025 mmol) og en kaliumhydroksidpellet. Reaksjonen ble deretter oversvømt med nitrogen, evakuert ved anvendelse av et vakuum og etterfylt med nitrogen. Etterpå ble blandingen ristet ved romtemperatur i 15 minutter, den ble behandlet med en løsning av *N*-[(1*S*,2*R*)-2-(4-bromfenoksy)sykloheksyl]propan-2-sulfonamid (26,3 mg, 0,7 mmol) i avgasset 2-metyl-2-butanol (0,4 ml) og ristet ved 100 °C i 18

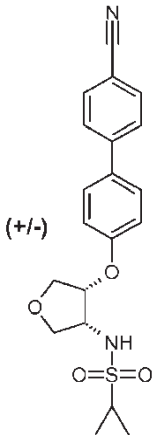
30

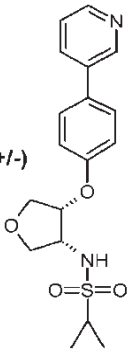
35

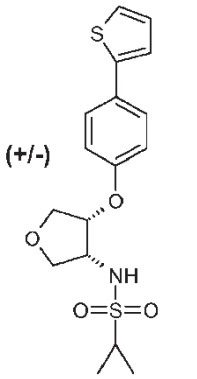
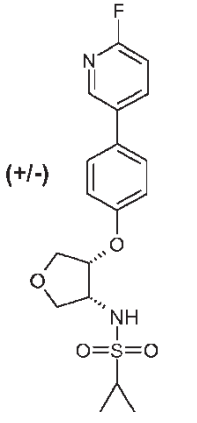
5 timer. Etter fullføring ble reaksjonen behandlet med vann (1,5 ml) og ekstrahert med etylacetat (3 x 2,5 ml). De organiske sjiktene ble kombinert, passert gjennom en faststoffaseekstraheringskassett fylt med natriumsulfat og konsentrert *in vacuo*. {Merk: For å fjerne eventuelle tert-butoksykarbonylbeskyttelsesgrupper som er til stede etter koblingen ble en blanding av 1:1 trifluoreddiksyre/diklormetan (0,5 ml) tilsatt i de passende reaksjonene, og deretter ble de ristet ved romtemperatur i 2 timer og konsentrert *in vacuo*.} Resten ble oppløst i dimetylsulfoksid (1 ml) og renset ved preparativ HPLC: (kolonne: XBridge C₁₈, 5 µm, 19 x 50 mm; Løsemiddel A: 0,1 % trifluoreddiksyre i vann (v/v); Løsemiddel B: 0,1 % trifluoreddiksyre i acetonitril (v/v) ved anvendelse av en passende gradient).

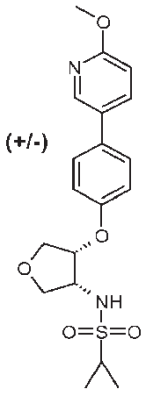
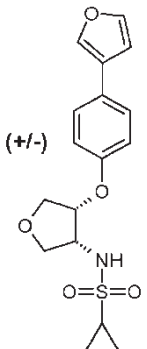
TABELL 1

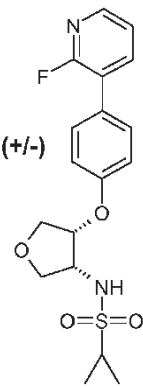
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
8	(+/-) 	A	<i>trans</i> -N-{4-[(2'-etoksybifenyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,39 (m, 9H), 3,22 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> =10,4, 1,9 Hz, 1H), 4,05 (q, <i>J</i> =6,9 Hz, 2H), 4,14 (m, 2H), 4,29 (dd, <i>J</i> =10,4, 4,8 Hz, 1H), 4,93 (m, 1H), 5,02 (br d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,01 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,26-7,33 (m, 2H), 7,53 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 406,1 (M+1).

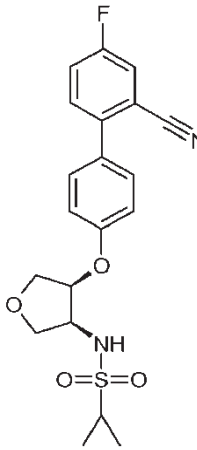
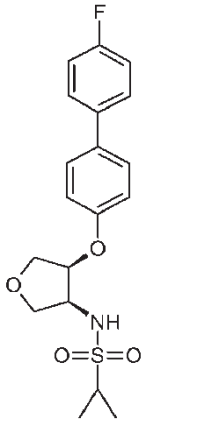
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion m/z ; ytterligere data
9		B	<i>cis</i> -N-{4-[(4'-cyano)oxy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	^1H NMR δ 1,36 ($J=6,8$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J=6,8$ Hz, 3H), 3,17 (septett, $J=6,8$ Hz, 1H), 3,73 (dd, $J=9,0, 8,6$ Hz, 1H), 3,99 (dd, $J=10,7, 1,7$ Hz, 1H), 4,14-4,30 (m, 3H), 4,86 (m, 1H), 5,00 (d, $J=9,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,62 (d, halvparten av AB kvartett, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,69 (d, halvparten av AB kvartett, $J=8,7$ Hz, 2H). ^{13}C NMR δ 16,53, 54,33, 55,42, 70,12, 71,95, 75,94, 110,33, 116,08, 118,90, 127,12, 128,58, 132,52, 132,83, 144,63, 156,99.

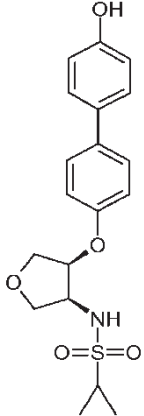
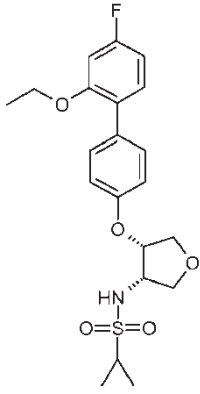
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
10	(+/-) 	B	<i>cis</i> -N-[4-(4-pyridin-3-yl)fenoksy]tetrahydro furan-3-yl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,35 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,15 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 1H), 3,99 (dd, <i>J</i> =10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,14-4,30 (m, 3H), 4,85 (m, 1H), 5,38 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,34 (br dd, <i>J</i> =7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,81 (ddd, <i>J</i> =7,9, 2,2, 1,7 Hz, 1H), 8,55 (dd, <i>J</i> =4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,77 (br d, <i>J</i> =2 Hz, 1H). ¹³ C NMR δ 16,55, 54,32, 55,47, 70,15, 71,99, 76,00, 116,14, 123,50, 128,44, 131,53, 133,89, 135,75, 147,78, 147,96, 156,63.

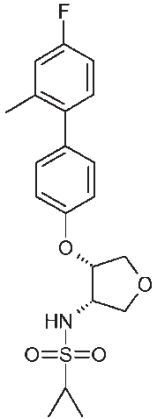
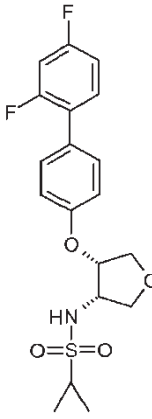
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
11		B	<i>cis</i> -N-{4-[4-(2-thienyl) fenoksy] tetrahydro furan-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,16 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> =8,5, 9 Hz, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> =10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,14-4,28 (m, 3H), 4,82 (m, 1H), 4,90 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 7,07 (dd, <i>J</i> =5,1, 3,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, <i>J</i> =3,6, 1,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> =5,1, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H). ¹³ C NMR-observerte peaks: δ 16,57, 16,61, 54,39, 55,42, 70,35, 71,99, 75,97, 115,97, 122,51, 124,30, 127,43, 127,98, 143,61, 155,90.
12		Eks 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(6-fluor pyridin-3-yl) fenoksy] tetrahydro furan-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,35 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 3,16 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> =9,0, 8,6 Hz, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> =10,7, 1,7 Hz, 1H), 4,15 (dd, <i>J</i> =8, 8 Hz, 1H), 4,19 (dd, <i>J</i> =10,7, 4,3 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,14 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 6,97 (m, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,90 (ddd, <i>J</i> =8,5, 7,7, 2,7 Hz, 1H), 8,32 (br d, <i>J</i> =2,6 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 380.9 (M+1).

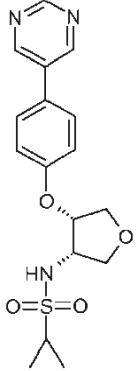
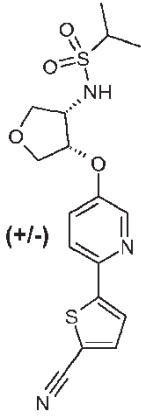
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
13		Eks 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(6-metoksy pyridin-3-yl)fenoksy] tetrahydro furan-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,34 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,15 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, <i>J</i> =8,9, 8,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,98 (dd, forutsatt, delvis skjult av metylgruppe, <i>J</i> =10,8, 1,8 Hz, 1H), 4,14 (dd, <i>J</i> =8, 8 Hz, 1H), 4,18 (dd, <i>J</i> =10,7, 4,2 Hz, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,03 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> =8,6, 0,7 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,44 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,72 (dd, <i>J</i> =8,6, 2,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> =2,6, 0,7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 393,4 (M+1).
14		Eks 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(3-furyl) fenoksy] tetrahydro furan-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,35 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,15 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,72 (dd, <i>J</i> =8,7, 8,7 Hz, 1H), 3,97 (dd, <i>J</i> =10,7, 1,8 Hz, 1H), 4,13-4,19 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,98 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,65 (dd, <i>J</i> =1,9, 0,9 Hz, 1H), 6,89 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,42 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,47 (dd, <i>J</i> =1,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (dd, <i>J</i> =1,5, 0,8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 352,0 (M+1).

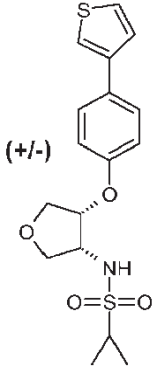
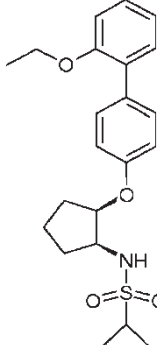
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
15		Eks 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(2-fluoropyridin-3-yl)fenoksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,35 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,15 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> =8,7, 8,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> =10,7, 1,5 Hz, 1H), 4,15 (dd, <i>J</i> =7,8, 7,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, <i>J</i> =10,8, 4,2 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,51 (br d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,16 (br d, <i>J</i> =4,8 Hz, 1H). ¹³ C NMR δ 16,53, 16,56, 54,36, 55,42, 70,21, 71,98, 75,89, 115,74, 121,82 (d, <i>J</i> =4 Hz), 123,05 (d, <i>J</i> =28 Hz), 127,52 (d, <i>J</i> =4 Hz), 130,26, 140,23 (d, <i>J</i> =4 Hz), 145,90 (d, <i>J</i> =15 Hz), 156,63, 160,21 (d, <i>J</i> =240 Hz).

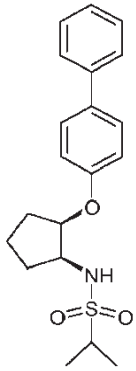
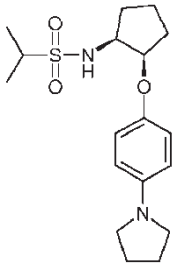
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
16		Eks 2	N-((3S,4S)-4-((2'-cyano-4'-fluorobiphenyl-4-yl)oksi)tetrahydrofuran-3-yl)propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,20 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,77 (dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 1H), 4,00 (dd, <i>J</i> =10,7, 1,6 Hz, 1H), 4,17 (dd, <i>J</i> =7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> =10,7, 4,2 Hz, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,46-7,51 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> 404,9 (M+1). HPLC: ChiralPak AD-H kolonne; 75:25 CO ₂ : propanol; andre eluerende enantiomer.
17		Eks 2	N-((3S,4S)-4-((4'-fluorobiphenyl-4-yl)oksi)tetrahydrofuran-3-yl)propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,6 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,16 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,74 (dd, <i>J</i> =8,7, 8,7 Hz, 1H), 3,99 (br d, <i>J</i> =10,8 Hz, 1H), 4,18 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,10 (m, 1 H), 6,94 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,10 (dd, <i>J</i> =8,6, 8,6 Hz, 2H), 7,46-7,49 (m, 4H). LCMS <i>m/z</i> 379,9 (M+1). HPLC: Kiralcel OJ-H kolonne; 75:25 CO ₂ : metanol; andre eluerende enantiomer.

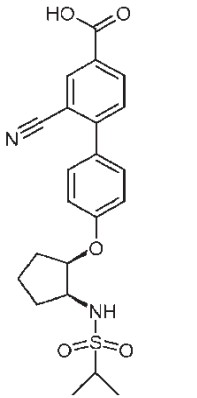
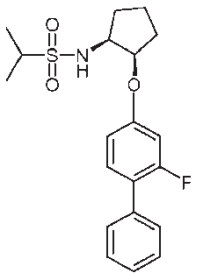
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
18		Eks 2	N-((3S,4S)-4-((4'-hydroksy bifenyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 1,26 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,30 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,16 (septett, <i>J</i> =6,7 Hz, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> =8,6, 8,6 Hz, 1H), 3,93 (dd, <i>J</i> =10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,08 (dd, <i>J</i> =7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,17 (dd, <i>J</i> =10,4, 4,2 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,9 (1H, forutsatt, skjult av vann signal), 6,83 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 7,00 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,39 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 2H), 7,47 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 376,5 (M-1).
19		Eks 2	N-((3S,4S)-4-((2'-etoksy-4'-fluor bifenyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36-1,40 (m, 9H), 3,17 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,75 (dd, <i>J</i> =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, <i>J</i> =9,4 Hz, 1H), 6,68-6,73 (m, 2H), 6,91 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,23 (dd, <i>J</i> =8,3, 6,8 Hz, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 424,0 (M+1).

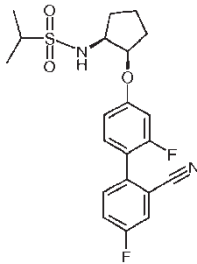
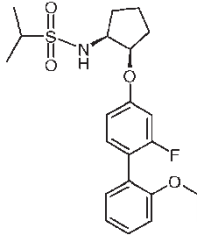
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
20		Eks 2	N-{(3S,4S)-4-[(4'-fluor-2'-metyl biphenyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (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 (septett, <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). LCMS <i>m/z</i> 394,1 (M+1).
21		Eks 2	N-{(3S,4S)-4-[(2',4'-difluor biphenyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,16 (septett, <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). LCMS <i>m/z</i> 398,5 (M+1).

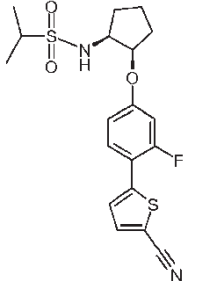
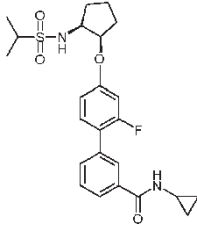
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
22		Eks 2	N-[(3S,4S)-4-(4-pyrimidin-5-ylfenoxy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,19 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,79 (dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 1H), 4,01 (dd, <i>J</i> =10,7, 1,5 Hz, 1H), 4,19 (dd, <i>J</i> =7,9, 7,9 Hz, 1H), 4,23 (dd, <i>J</i> =10,7, 4,3 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 5,88 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 7,03 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 8,88 (s, 2H), 9,16 (s, 1H). LCMS <i>m/z</i> 364,5 (M+1).
23		Eks 2	<i>cis</i> -N-[4-{[6-(5-cyano-2-tienyl)pyridin-3-yl]oksy}tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36-1,39 (m, 6H), 3,18 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,71 (dd, <i>J</i> =9,2, 8,7 Hz, 1H), 3,98 (dd, <i>J</i> =10,9, 1,6 Hz, 1H), 4,16 (dd, <i>J</i> =8, 8 Hz, 1H), 4,20 (dd, <i>J</i> =10,9, 4,2 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,92 (d, <i>J</i> =10,0 Hz, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,9 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> =8,8, 0,6 Hz, 1H), 8,25 (dd, <i>J</i> =2,9, 0,5 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 394,0 (M+1).

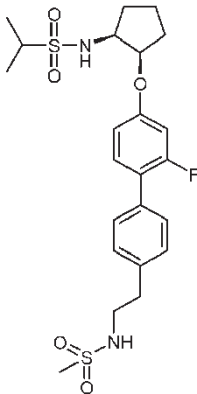
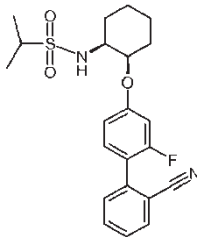
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
24		Eks 2	<i>cis</i> -N-{4-[4-(3-tienyl) fenoksy] tetrahydro furan-3-yl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 3,16 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,73 (dd, <i>J</i> =8,6, 8,6 Hz, 1H), 3,99 (dd, <i>J</i> =10,6, 1,6 Hz, 1H), 4,14-4,20 (m, 2H), 4,24 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,99 (d, <i>J</i> =9,4 Hz, 1H), 6,91 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,33-7,39 (m, 3H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 368,0 (M+1).
25		Eks 6	N-{(1S,2R)-2-[(2'-etoksy bifenyyl-4-yl)oksy] syklopentyl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (d, <i>J</i> =7 Hz, 3H), 1,37 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H). 1,83-1,93 (m, 2H), 1,96-2,00 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,05 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H), 4,68 (m, 1H), 4,73 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 6,97 (br d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,01 (ddd, <i>J</i> =7,4, 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,28 (ddd, <i>J</i> =8,2, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H). MS (APCI) <i>m/z</i> 404,3 (M+1).

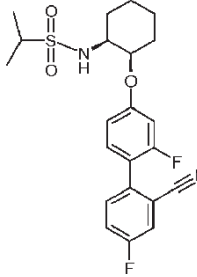
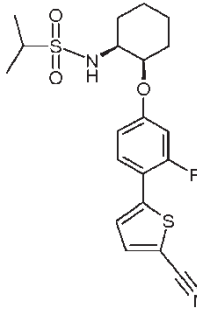
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
26		Eks 6	N-[(1S,2R)-2-(biphenyl-4-yloksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,65 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 3,15 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,68 (ddd, <i>J</i> =4,5, 4,5, 2,2 Hz, 1H), 4,72 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,32 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,54 (d, <i>J</i> =8,7 Hz, 2H), 7,56 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 360,1 (M+1).
27		C	N-[(1S,2R)-2-(4-pyrrolidin-1-ylfenoksy)syklopentyl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,36 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,79-1,91 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 2,09 (m, 1H), 3,15 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,83 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,82 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H), 6,82 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 353 (M+1).

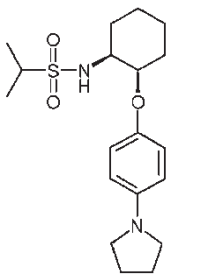
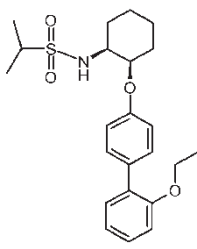
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
28		Eks 6 D	2-cyano-4'-((1R,2S)-2-[(isopropylsulfonyl)amino]syklopentyl)oksy)bifenyl-4-karboksylsyre	¹ H NMR (500 MHz, CDCl ₃) δ 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,41 (d, <i>J</i> =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 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,80 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 7,62 (d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,8 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> =1,7 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 429,1 (M+1).
29		B	N-((1S,2R)-2-[(2-fluorobiphenyl-4-yl)oksy]syklopentyl)propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,81-2,05 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 3,15 (m, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,69 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 6,72 (dd, <i>J</i> =12,3, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (dd, <i>J</i> =8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,33-7,39 (m, 2H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 378,6 (M+1).

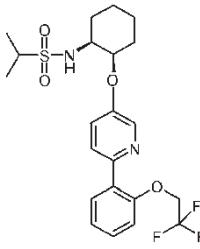
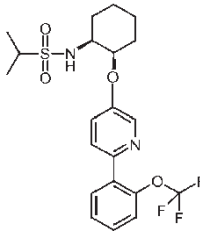
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
30		Eks 2	N-((1S,2R)-2-((2'-cyano-2,4'-difluorobiphenyl-4-yl)oksi)syklopentyl)propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,63-1,72 (m, 1H), 1,80-2,07 (m, 4H), 2,15 (m, 1H), 3,16 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,63-4,68 (m, 2H), 6,76 (dd, <i>J</i> =11,7, 2,5 Hz, 1H), 6,81 (br dd, <i>J</i> =8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,37 (ddd, <i>J</i> =8,8, 8,0, 2,6 Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 418,7 (M-1).
31		B	N-((1S,2R)-2-((2'-etoksy-2-fluorobiphenyl-4-yl)oksi)syklopentyl)propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,33 (t, <i>J</i> =7,0 Hz, 3H), 1,37 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =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 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,06 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H), 4,64-4,68 (m, 2H), 6,68 (dd, <i>J</i> =11,5, 2,5 Hz, 1H), 6,73 (br dd, <i>J</i> =8,4, 2,5 Hz, 1H), 6,96-7,03 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,29 (dd, <i>J</i> =8,4, 8,4 Hz, 1H), 7,33 (ddd, <i>J</i> =8,2, 7,5, 1,8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 422 (M+1).

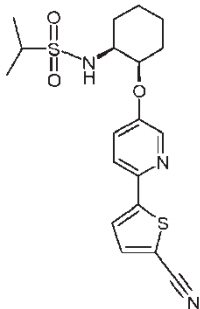
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
32		Eks 6	N-((1S,2R)-2-[4-(5-cyano-2-phenyl)-3-fluorofenoxysyklusopentyl]-propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =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 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,57 (d, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 7,34 (dd, <i>J</i> =4,0, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> =8,7, 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> =4,0, 1,0 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 407 (M-1).
33		B	N-syklusopropyl-2'-fluor-4'-((1R,2S)-2-[(isopropylsulfonyl)amino]syklusopentyl}oxy)bifenyl-3-karboksamid	¹ H NMR δ 0,65 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =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 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,89 (m, 1H), 4,63-4,67 (m, 2H), 6,30 (br s, 1H), 6,72 (dd, <i>J</i> =12,2, 2,5 Hz, 1H), 6,78 (br dd, <i>J</i> =8,6, 2,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 1H), 7,48 (br dd, <i>J</i> =7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,70 (ddd, <i>J</i> =7,7, 1,8, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H). LCMS <i>m/z</i> 461 (M+1).

Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
34		Eks 2	N-((1S,2R)-2-((2-fluor-4'-((2-((metylsulfonyl)amino)etyl) bifenyloxy)syklopentyl)propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,40 (d, <i>J</i> =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, <i>J</i> =6,7 Hz, 2H), 3,16 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,46 (dt, <i>J</i> =6,6, 6,6 Hz, 2H), 3,89 (m, 1H), 4,25 (br t, <i>J</i> =6,5 Hz, 1H), 4,64-4,67 (m, 2H), 6,71 (dd, <i>J</i> =12,2, 2,5 Hz, 1H), 6,77 (br dd, <i>J</i> =8,6, 2,6 Hz, 1H), 7,28 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 2H), 7,34 (dd, <i>J</i> =8,8, 8,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, <i>J</i> =8,2, 1,6 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 499,0 (M+1).
35		Eks 2	N-((1S,2R)-2-((2'-cyano-2-fluor bifenyloxy)sykloheksyl)propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,36-1,40 (m, 6H), 1,4-1,56 (m, 4H), 1,80-1,91 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,14 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,49 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,64 (m, 1H), 6,81 (dd, <i>J</i> =11,7, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, <i>J</i> =8,6, 8,6 Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,65 (ddd, <i>J</i> =7,7, 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (br d, <i>J</i> =7,8 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 415,3 (M-1).

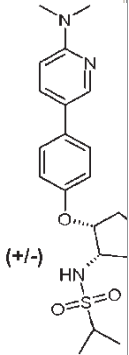
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
36		Eks 2	N-((1S,2R)-2-[(2'-cyano-2,4'-difluorobiphenyl-4-yl)oksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,35-1,38 (m, 6H), 1,4-1,53 (m, 4H), 1,79-1,90 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 3,13 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 4,54 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 6,80 (dd, <i>J</i> =11,7, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, <i>J</i> =8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, <i>J</i> =8,5, 8,5 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H). LCMS <i>m/z</i> 433 (M-1).
37		Eks 2	N-((1S,2R)-2-[4-(5-cyano-2-tienyl)-3-fluor fenoksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,4-1,58 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 3H), 2,12 (m, 1H), 3,13 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,57 (m, 1H), 4,42 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 6,77-6,84 (m, 2H), 7,34 (dd, <i>J</i> =4,0, 0,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, <i>J</i> =8,7, 8,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, <i>J</i> =4,0, 1,0 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 423,5 (M+1).

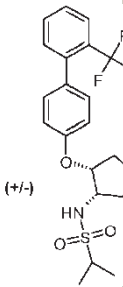
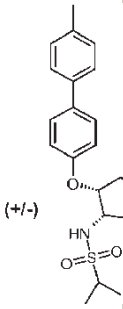
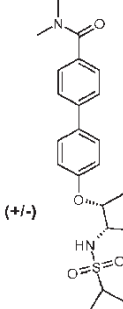
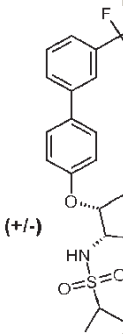
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
38		C	N-[(1S,2R)-2-(4-pyrrolidin-1-ylfenoksy) sykloheksyl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,36 (m, 2H, forutsatt, skjult av metylgrupper), 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,51-1,63 (m, 2H), 1,76-1,90 (m, 3H), 2,00 (m, 4H), 2,03 (m, 1H, forutsatt, skjult av pyrrolidin signal), 3,14 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,52 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,68 (d, <i>J</i> =9,2 Hz, 1H), 6,52 (br d, <i>J</i> =8,8 Hz, 2H), 6,89 (d, <i>J</i> =9,0 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 366,7 (M+1).
39		Eks 2	N-[(1S,2R)-2-[(2'-etoksybifenyl-4-yl)oksy] sykloheksyl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,36-1,39 (m, 9H), 1,36-1,58 (m, 4H, forutsatt, skjult av metylgrupper), 1,78-1,98 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 3,14 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,05 (q, <i>J</i> =7,0 Hz, 2H), 4,58 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 6,94-7,03 (m, 4H), 7,28 (ddd, <i>J</i> =8,2, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =7,5, 1,7 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> =8,9 Hz, 2H). LCMS <i>m/z</i> 415,6 (M-1).

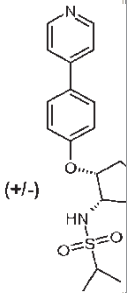
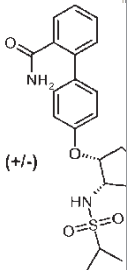
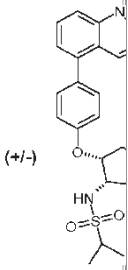
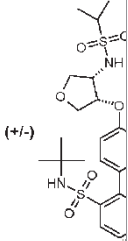
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
40		B	N-[(1S,2R)-2-({6-[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)fenyl]pyridin-3-yl}oksi)sykloheksyl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,36-1,39 (m, 6H), 1,4-1,57 (m, 4H, forutsatt, delvis skjult av metyl signals), 1,81-1,97 (m, 3H), 2,10-2,18 (m, 1H), 3,14 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,36 (q, <i>J</i> =8,2 Hz, 2H), 4,53 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,67 (m, 1H), 6,97 (br d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1H), 7,19 (ddd, <i>J</i> =7,5, 7,5, 1,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> =8,8, 3,0 Hz, 1H), 7,36 (ddd, <i>J</i> =8,2, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, <i>J</i> =8,8, 0,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, <i>J</i> =7,7, 1,7 Hz, 1H), 8,42 (dd, <i>J</i> =3,0, 0,6 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 470,7 (M-1).
41		B	N-[(1S,2R)-2-({6-[2-(trifluorometoksy)fenyl]pyridin-3-yl}oksi)sykloheksyl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,37 (d, <i>J</i> =6,7 Hz, 3H), 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,4-1,58 (m, 4H, forutsatt, delvis skjult av metyl signals), 1,81-1,97 (m, 3H), 2,11-2,17 (m, 1H), 3,14 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,60 (m, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,69 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,38-7,43 (m, 2H), 7,64 (dd, <i>J</i> =8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,44 (dd, <i>J</i> =3,0, 0,6 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 459 (M+1).

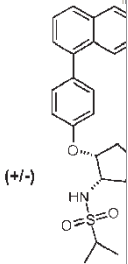
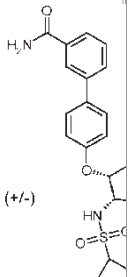
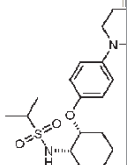
Eks#	Struktur	Fremg. måte	IUPAC-navn	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃), ¹³ C NMR (100 MHz, CDCl ₃) (med mindre annet er angitt): observerte toppverdier, δ (ppm); massespektrum: observert ion <i>m/z</i> ; ytterligere data
42		Eks 2	N-[(1S,2R)-2-{{6-(5-cyano-2-tienyl)pyridin-3-yl}oksy}sykloheksyl]propan-2-sulfonamid	¹ H NMR δ 1,38 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,39 (d, <i>J</i> =6,8 Hz, 3H), 1,43-1,56 (m, 4H, forutsatt, delvis skjult av vannsignal), 1,82-1,90 (m, 3H), 2,06-2,12 (m, 1H), 3,15 (septett, <i>J</i> =6,8 Hz, 1H), 3,58 (m, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> =9,5 Hz, 1H), 4,70 (m, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> =8,8, 2,9 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> =4,0 Hz, 1H), 7,65 (dd, <i>J</i> =8,7, 0,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> =2,9, 0,6 Hz, 1H). LCMS <i>m/z</i> 406 (M+1).

TABELL 2

Eks #	Fremgangs måte	Struktur	IUPAC-navn	Ret. Tid (min)	Mol. Vkt. Beregnet.	Massespek: Obs. ion <i>m/z</i> (M+1)
43	E		<i>cis</i> -N-[4-{{4-{{6-(dimetyl-amino)-pyridin-3-yl}fenoksy}tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	1,6 6 ^A	405,17	406,07

Eks #	Fremgangs måte	Struktur	IUPAC-navn	Ret. Tid (min)	Mol. Vkt. Beregnet.	Massespek: Obs. ion m/z (M+1)
44	E		<i>cis</i> -N-[4-{[2'-(trifluormetyl)-bifenyl-4-yl]oksy}-tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	3,4 3 ^A	429,12	430,03
45	E		<i>cis</i> -N-{4-[(4'-metylbifenyl-4-yl)oksy]-tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid	3,4 3 ^A	375,15	376,05
46	E		<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oksy)-N,N-dimetylbifenyl-4-karboksamid	2,4 6 ^A	432,17	433,08
47	E		<i>cis</i> -N-[4-{[3'-(trifluormetyl)bifenyl-4-yl]oksy}tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	3,5 3 ^A	429,12	430,06

Eks #	Fremgangs måte	Struktur	IUPAC-navn	Ret. Tid (min)	Mol. Vkt. Beregnet.	Massespek: Obs. ion m/z (M+1)
48	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-pyridin-4-ylfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	1,47 ^A	362,13	363,06
49	E		<i>cis</i> -4'--({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oksy)bifenyl-2-karboksamid	2,20 ^A	404,14	405,04
50	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-kinolin-5-ylfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	1,79 ^A	412,15	413,05
51	E		<i>cis</i> -N-tert-butyl-4'--({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oksy)bifenyl-2-sulfonamid	3,25 ^A	496,17	497,07

Eks #	Fremgangs måte	Struktur	IUPAC-navn	Ret. Tid (min)	Mol. Vkt. Beregnet.	Massespek: Obs. ion m/z (M+1)
52	E		<i>cis</i> -N-[4-(4-isokinolin-5-ylfenoksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid	1,78 ^A	412,15	413,04
53	E		<i>cis</i> -4'-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oksy)bifenyl-3-karboksamid	2,28 ^A	404,14	405,01
54	F		N-[(1S,2R)-2-(4-piperidin-1-ylfenoksy)sykhloheksyl]propane-2-sulfonamid	4,35 ^B	380,21	381,24

^AKolonne: Waters Sunfire C₁₈ 3,5 µm, 4,6x50 mm; mobil fase A: 0,05 % TFA i vann; mobil fase B: 0,05 % TFA i CH₃CN; Strømninghastighet 2,0 ml/min.

GRADIENT:

0 minutter	5 %B
4 minutter	95 %B
5 minutter	95 %B

^BKolonne: Waters Xterra C₁₈ 3,5 µm, 4,6x50 mm; Mobil fase A: 0,1 % NH₄OH i vann; Mobil fase B: 0,1 % NH₄OH i CH₃CN; Strømninghastighet 2,0 ml/min.

GRADIENT:

0 minutter	5 %B
------------	------

5,83 minutter	95 %B
9,0 minutter	95 %B

Biologiske protokoller

Vekst og opprettholdelse av ES-celler

5

Murin ES-cellelinje E14, med en målrettet mutasjon i Sox1-genet og en nevroektodermal markør som tilbyr G418-resistens når Sox1-genet uttrykkes (Stem Cell Sciences, West Mains Road, Edinburgh, Skottland EH9 3JQ), kan anvendes i alle forsøk. ES-celler kan opprettholdes udifferensiert som tidligere beskrevet (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)). ES-celler kan kort dyrkes i stamcellekulturmedium omfattende et basemedium av Knockout™ D-MEM (Invitrogen 5791 Van Allen Way, Carlsbad, CA USA 92008,), supplert med 15 % ES-kvalifisert bovint fosterserum (FBS) (Invitrogen), 0,2 mM L-glutamin (Invitrogen), 0,1 mM MEM ikke-essensielle aminosyrer (Invitrogen), 30 µg/ml gentamicin (G418) (Invitrogen), 1000 U/ml ESGRO™ (CHEMICON International, Inc., 28820 Single Oak Drive, Temecula, CA 92590) og 0,1 mM 2-merkaptoetanol (Sigma, 3050 Spruce St., St. Louis, MO 63103). ES-celler kan deretter plasseres på gelatinovertrukne plater (BD Biosciences, 2350 Qume Drive, San Jose, CA 95131), hvori mediet endres daglig og cellene dissosieres med 0,05 % trypsin EDTA (Invitrogen) annenhver dag.

10

15

20

Neval in vitro-differensiering av ES-celler

25

Embryoidlegemedannelse: Før dannelse av embryoidlegeme (EB) kan ES-cellene avvenes fra FBS på Knockout Serum Replacement™ (KSR) (Invitrogen). For å danne EB-er kan ES-celler dissosieres i en enkeltcellesuspensjon, deretter kan 3×10^6 celler plasseres i bakteriologi-plater (Nunc 4014) og dyrkes som en suspensjonskultur i NeuroEB-I-medium som besto av Knockout™-D-MEM (Invitrogen), supplert med 10 % KSR (Invitrogen), 0,2 mM L-glutamin (Invitrogen), 0,1 mM MEM ikke-essensielle aminosyrer (Invitrogen), 30 µg/ml gentamicin (Invitrogen), 1000 U/ml ESGRO™ (CHEMICON International, Inc.),

30

0,1 mM 2-merkaptoetanol (Sigma) og 150 ng/ml transferrin (Invitrogen). Platene kan deretter plasseres på en Stovall Belly Button™-rister i en atmosfærisk oksygeninkubator. Mediet kan endres på dag 2 av EB-dannelsen med NeuroEB-1 og på dag 4 med NeuroEB-II (NeuroEB-I pluss 1 µg/ml mNoggin (R&D Systems, 614 McKinley Place N.E. Minneapolis, MN 55413)

5

Seleksjon og ekspansjon av nevronale forløpere: På dag 5 av EB-dannelsen kan EB-er dissosieres med 0,05 % trypsin EDTA, og 4×10^6 celler/100 mm plate kan deretter plasseres på laminin-overtrukne vevskulturplater i NeuroEB-II-G418-medium bestående av et basemedium med en 1:1 blanding av D-MEM/F12 supplert med N2-supplement og NeuroBasal-medium supplert med B27-supplement og 0,1 mM L-glutamin (alle fra Invitrogen). Basemediet kan deretter suppleres med 10 ng/ml bFGF (Invitrogen), 1µg/ml mNoggin, 500 ng/ml SHH-N (ProSpecBio Rehovot Science Park, P.O. BOX 398, Rehovot 76103, Israel), 100 ng/ml FGF-8b (R&D Systems), 1µg/ml Laminin og 200 µg/ml G418 (Invitrogen) for seleksjon av nevronale forløpere som uttrykker Sox-1. Platene kan deretter plasseres i en inkubator inneholdende 2 % oksygen og opprettholdes under disse betingelsene. Under den 6 dagers seleksjonsperioden bør NeuroEB-II-medium skiftes daglig. På dag 6 kan de overlevende nevronale forløperfokusene deretter dissosieres med 0,05 % trypsin EDTA, og cellene kan plasseres ved en densitet på $1,5 \times 10^6$ celler/100 mm laminin-overtrukket plate i NeuroII-G418-medium. Cellene kan deretter dissosieres annenhver dag for ekspansjon og fremstilles for kryopreservasjon ved passasje 3 eller 4. Kryopreservasjonsmediet inneholder typisk 50 % KSR, 10 % dimetylsulfoksid (DMSO) (Sigma) og 40 % NeuroII-G418-medium. Nevronale forløpere kan kryopreserveres ved en konsentrasjon på 4×10^6 celler/ml og 1 ml/kryoglass i en fryser med kontrollert rate over natten og deretter overføres til en ultralav fryser eller flytende nitrogen for langtidsoppbevaring.

10

15

20

25

30

35

Nevronal differensiering: Kryopreserverte ES-celleavledede nevronale forløpere kan tines ved fremgangsmåten for hurtigoptning i et 37 °C vannbad. Cellene overføres deretter fra kryoglasset til en 100 mm laminin-overtrukket vevskulturplate som allerede inneholder NeuroII-G418 som er ekvilibrert i en 2 prosent oksygeninkubator. Mediet skiftes med fersk NeuroII-G418 neste dag. Cellene kan dissosieres annenhver dag som beskrevet ovenfor for ekspansjon for å generere nok celler til plassering for screeningen. For screeningen plasseres cellene i 384-brønners poly-d-lysin-overtrukne vevskulturplater (BD Biosciences)

med det automatiserte SelecT® (The Automation Partnership York Way, Royston, Hertfordshire SG8 5WY UK) ved en celledensitet på 6 K celler/brønn i differensieringsmedium NeuroIII som inneholder et 4:1-forhold av NeuroBasalMedium/B27:D-MEM/F12/N2 supplert med 1 µM cAMP (Sigma), 200 µM askorbinsyre (Sigma), 1 µg/ml laminin (Invitrogen) og 10 ng/ml BDNF (R&D Systems, 614 McKinley Place N.E. Minneapolis, MN 55413). Platene plasseres deretter i en inkubator med 2 prosent oksygen, og differensieringsprosessen fullføres på 7 dager. Cellene kunne deretter anvendes over en 5-dagersperiode for screening med høy gjennomstrømning.

In vitro-assayer

Prosedyre for AMPA ES Cell FLIPR-screening

På assaydagen kan FLIPR-assayet utføres ved anvendelse av følgende fremgangsmåter:

Assaybuffer:

Forbindelse	g/l	MW	[konsentrasjon]
NaCl	8,47	58,44	145 mM
Glukose	1,8	180,2	10 mM
KCl	0,37	74,56	5 mM
MgSO ₄	1 ml 1 M stamløsning	246,48	1 mM
HEPES	2,38	238,3	10 mM
CaCl ₂	2 ml 1 M stamløsning	110,99	2 mM

pH-en kan justeres til 7,4 med 1 M NaOH. Fremstill en 2 mM (ca.) stamløsning av fluo-4 AM (Invitrogen)-fargemiddel i DMSO – 22 µl DMSO per 50 µg hetteglass (440 µl per 1 mg hetteglass). Fremstill en 1 mM (ca.) fluo-4 AM, PA-arbeidsløsning per hetteglass ved å tilsette 22 µl 20 % pluronsyre (PA)

(Invitrogen) i DMSO i hvert 50 µg hetteglass (440 µl per 1 mg hetteglass). Fremstill en 250 mM probenecid (Sigma)-stamløsning. Fremstill 4 µM (ca.) fargemiddelinkuberingsmedium ved å tilsette innholdet av 2 50 µg glass per 11 ml DMEM høy glukose uten glutamin (220 ml DMEM per 1 mg hetteglass).
5 Tilsett 110 µl probenecidstamløsning per 11 ml medium (2,5 mM sluttkonsentrasjon). Fargemiddelkonsentrasjoner som går fra 2 µM til 8 µM fargemiddel, kan anvendes uten å endre agonist- eller potensiatorfarmakologien. Tilsett probenecid i assaybufferen som anvendes for cellevasking (men ikke legemiddelfremstilling), ved 110 µl probenecidstamløsning per 11 ml buffer.

10

Fjern vekstmedium fra celleplater ved knipsing. Tilsett 50 µl/brønn fargemiddelløsning. Inkuber 1 time ved 37 °C og 5 % CO₂. Fjern fargemiddelløsningen og vask 3 ganger med assaybuffer + probenecid (100 µl probenecidstamløsning per 10 ml buffer), hvilket gir 30 µl/brønn assaybuffer.
15 Vent minst 10–15 minutter. Forbindelse- og agonistprovokasjonstilsetninger kan utføres med FLIPR (Molecular Devices, 1311 Orleans Ave, Sunnyvale, CA 94089). Den første tilsetningen er for testforbindelser, som tilsettes som 15 µl av en 4 X konsentrasjon. Den andre tilsetningen er 15 µl 4 X konsentrasjon av agonist eller provokasjon. Dette oppnår 1 X konsentrasjon av alle forbindelser
20 først etter andre tilsetning. Forbindelser forhåndsbehandles minst 5 minutter før agonisttilsetning.

25

Flere baselinebilder samles inn med FLIPR før forbindelsestilsetning, og bilder samles inn i minste ett minutt etter forbindelsestilsetning. Resultater analyseres ved å trekke fra den minste fluorescerende FLIPR-verdien etter forbindelse- eller
25 agonisttilsetning fra den maksimale fluorescerende verdien av FLIPR-responsen etter agonisttilsetning for å oppnå endringen i fluorescens. Endringen i fluorescens (RFU-er, relative fluorescerende enheter) analyseres deretter ved
30 anvendelse av algoritmer for standardkurvetilpasning. Den negative kontrollen er definert ved AMPA-provokasjonen alene, og den positive kontrollen er definert ved AMPA-provokasjonen pluss en maksimal konsentrasjon av syklotiazid (10 uM eller 32 uM).

35

Forbindelser administreres som DMSO-stamløsninger eller som pulvere. Pulvere solubiliseres i DMSO. Forbindelser tilsettes deretter for å analysere legemiddelbuffer som 40 µl øvre [konsentrasjon] (4 X den øvre

screeningkonsentrasjonen). Standard agonistprovokasjon for dette assayet er 32 μM AMPA.

- 5 EC₅₀-verdier av forbindelsene ifølge oppfinnelsen er foretrukket 10 mikromolar eller mindre, mer foretrukket 1 mikromolar eller mindre, enda mer foretrukket 100 nanomolar eller mindre. Dataene for spesifikke forbindelser ifølge oppfinnelsen tilveiebringes nedenfor i tabell 3.

Tabell 3

Eks. #	AMPA-potensiatorassay EC₅₀ (μM)
1	3,33*
2	1,36*
3	0,0217
4	1,79*
5	0,535
6	1,54*
7	0,157
8	2,91
9	6,15*
10	1,16*
11	0,689
12	1,10
13	5,28
14	2,32
15	2,88
16	<0,010
17	0,405*
18	1,18
19	0,248
20	0,729

Eks. #	AMPA-potensiatorassay EC₅₀ (µM)
21	0,239
22	0,861
23	2,58*
24	0,523
25	2,96*
26	1,12*
27	0,857*
28	0,651*
29	0,521
30	0,349
31	0,327
32	1,40
33	0,623*
34	3,22
35	0,525
36	1,61
37	1,72
38	0,327
39	1,42*
40	0,148
41	0,331
42	2,78
43	4,48*
44	2,70*
45	2,55*
46	6,76
47	3,82*

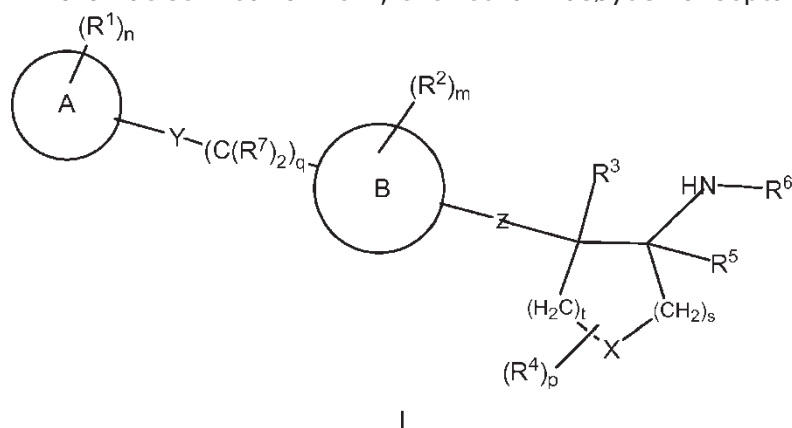
Eks. #	AMPA-potensiatorassay EC₅₀ (µM)
48	0,626*
49	1,41
50	0,452*
51	2,09
52	1,25*
53	1,11
54	0,503
* Verdien representerer det geometriske gjennomsnittet av 2–5 EC₅₀-bestemmelser	

5 Når det introduseres elementer ifølge den foreliggende oppfinnelsen eller eksempelutførelsesformen(e) derav, er bestemte og ubestemte artikler ment å bety at det er ett eller flere av elementene. Betegnelsene "omfattende", "inkludert" og "med" er ment å være inklusive og betyr at det kan være ytterligere elementer enn de angitte elementene. Selv om denne oppfinnelsen er beskrevet med hensyn til spesifikke utførelsesformer, skal ikke detaljene i disse utførelsesformene tolkes som begrensninger av oppfinnelsen, idet omfanget er definert av de medfølgende kravene.

10

Patentkrav

1. Forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav,



5 hvori hver R^1 og hver R^2 og hver R^7 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{NR}^8)-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^8$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{OR}^8$, $-\text{O}-(\text{C}=\text{O})-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-(\text{NR}^8)-\text{SO}_2-\text{R}^8$, $-\text{S}(\text{O})_w\text{R}^8$, $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^8)_2$, (C_1-C_6) alkyl, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heterosykloalkyl, og $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ sykloalkyl; hvori nevnte (C_1-C_6) alkyl, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heterosykloalkyl, eller $(\text{C}_3-\text{C}_{10})$ sykloalkyl er hver uavhengig eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R^9 ;

w er 0, 1 eller 2,

m er null, en, to eller tre;

n er null, en, to eller tre;

15 p er null, en, to eller tre;

q er null;

s er én og t er én; eller én av s eller t er én og den andre av s eller t er to;

R^3 er hydrogen eller (C_1-C_6) -alkyl;

20 hver R^4 er uavhengig valgt fra hydrogen, eller (C_1-C_6) alkyl; hvori nevnte (C_1-C_6) alkyl kan være eventuelt substituert med ett, to, tre eller fire halogen, $-\text{CN}$, eller $-\text{OR}^9$;

eller to R^4 -grupper på det samme karbonatomet kan tas sammen for å danne et okso $(=\text{O})$ -radikal eller et (C_3-C_6) spirocykloalkyl;

R^5 er hydrogen eller (C_1-C_6) -alkyl;

25 R^6 er (C_1-C_5) alkyl- SO_2 ;

Hver R^8 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heterosykloalkyl, og (C_3-C_{10}) sykloalkyl; hvori nevnte (C_1-C_6) alkyl kan være eventuelt substituert med én, to eller tre substituenter uavhengig valgt fra hydrogen, halo, -CN, perfluor (C_1-C_6) alkyl, hydroksy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ amino, (C_1-C_6) alkoksy, perfluor (C_1-C_6) alkoksy, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, formyl, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(NH)-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, H(C=O)-NH-, $(C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N((C_1-C_6)alkyl)]-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-[N((C_1-C_6)alkyl)]-$, H_2N-SO_2- , $[(C_1-C_6)alkyl]-NH-SO_2-$, og $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-$; hvori nevnte (C_1-C_6) alkyl kan være i tillegg eventuelt substituert med et eventuelt substituert (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heterosykloalkyl, eller (C_3-C_{10}) sykloalkyl; hvori de eventuelle substituentene kan være uavhengig substituert med fra ett, to, tre eller fire radikaler uavhengig valgt fra halogen, hydroksyl, $-CF_3$, -CN, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoksy, og amino; hvori hver av nevnte R^8 (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heterosykloalkyl eller (C_3-C_{10}) sykloalkylsubstituent kan være eventuelt i tillegg substituert med ett, to, tre eller fire radikaler uavhengig valgt fra halogen, hydroksyl, $-CF_3$, -CN, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoksy og amino;

hver R^9 er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, hydroksyl, $-CF_3$, -CN, $-(C=O)R^{10}$, $-O-(C=O)-R^{10}$, $-(NR^{10})-(C=O)-R^{10}$, $-(C=O)-OR^{10}$, $-(C=O)-N(R^{10})_2$, $-OR^{10}$, $-O-(C=O)-OR^{10}$, $-O-(C=O)-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-N(R^{10})_2$, $-(NR^{10})-SO_2-R^{10}$, $-S(O)_wR^{10}$, $-SO_2-N(R^{10})_2$;

hver R^{10} er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heterosykloalkyl og (C_3-C_{10}) sykloalkyl; hvori nevnte (C_1-C_6) alkyl kan være eventuelt substituert med én, to eller tre substituenter uavhengig valgt fra hydrogen, halo, -CN, perfluor (C_1-C_6) alkyl, hydroksy, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $[(C_1-C_6)alkyl]_2$ amino, (C_1-C_6) alkoksy, perfluor (C_1-C_6) alkoksy, HO-(C=O)-, $(C_1-C_6)alkyl-O-(C=O)-$, formyl, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-$, $H_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(NH)-(C=O)-$, $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-(C=O)-$, $(C_1-C_6)alkyl-(C=O)-O-$, H(C=O)-NH-, $(C_1-C_6)alkyl(C=O)-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl(C=O)-[N((C_1-C_6)alkyl)]-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-NH-$, $(C_1-C_6)alkyl-SO_2-[N((C_1-C_6)alkyl)]-$, H_2N-SO_2- , $[(C_1-C_6)alkyl]-NH-SO_2-$, og $[(C_1-C_6)alkyl]_2N-SO_2-$; hvori nevnte (C_1-C_6) alkyl også i tillegg eventuelt kan substitueres med et eventuelt substituert (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heterosykloalkyl eller (C_3-C_{10}) sykloalkyl; hvori de eventuelle substituentene

kan være uavhengig substituert med fra ett, to, tre eller fire radikaler uavhengig valgt fra halogen, hydroksyl, $-CF_3$, $-CN$, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoksy, og amino; hvori hver av nevnte R^{10} (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_1-C_9) heterosykloalkyl, eller (C_3-C_{10}) sykloalkylsubstituenten kan være eventuelt i tillegg substituert med

5 ett, to, tre eller fire radikaler uavhengig valgt fra halogen, hydroksyl, $-CF_3$, $-CN$, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoksy og amino;

R^{11} er hydrogen eller (C_1-C_6) -alkyl;

ring "A" er (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_4-C_{10}) sykloalkyl, eller (C_1-C_9) heterosykloalkyl; hvori to av R^1 substituentene på nevnte (C_4-C_{10}) sykloalkyl og (C_1-C_9) heterosykloalkyl kan eventuelt være bundet til det samme karbonatomet og kan eventuelt tas sammen for å være okso;

10

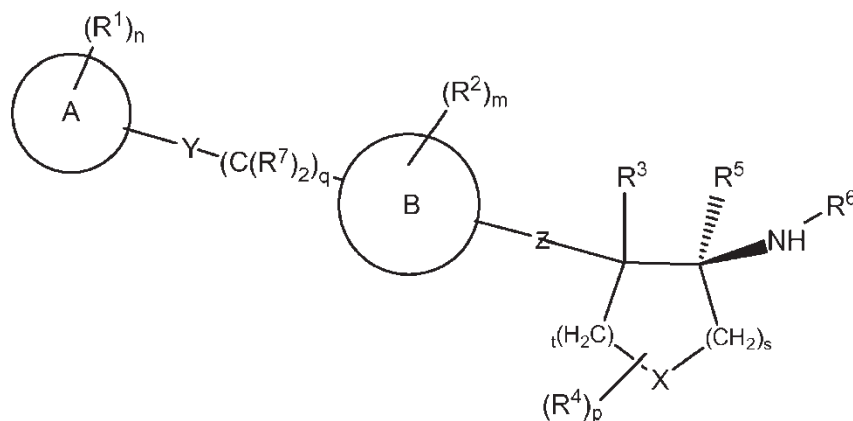
ring "B" er (C_6-C_{10}) aryl, (C_1-C_9) heteroaryl, (C_4-C_{10}) sykloalkyl, eller (C_1-C_9) heterosykloalkyl;

"X" er $-O-$ eller $>C(R^4)_2$;

15 "Y" er fraværende ; og

"Z" er $-O-$.

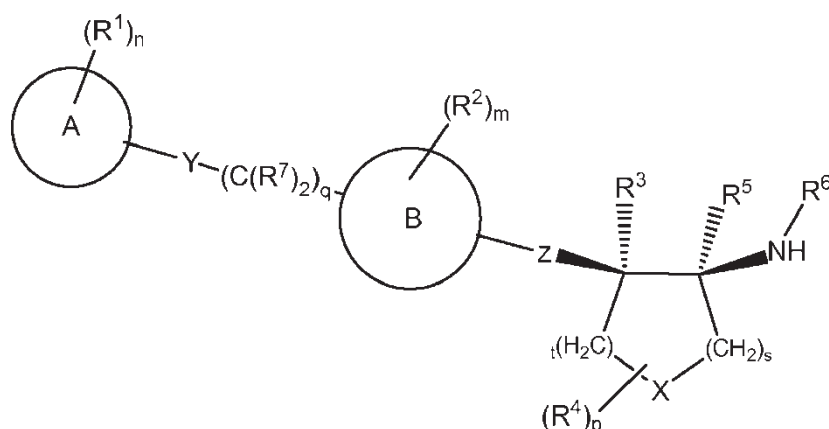
2. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er med formel:



20

1a.

3. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er med formel:



lb.

4. Forbindelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori X er -O-.

5

5. Forbindelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori ring "A" er fenyli; n er null, én eller to; R¹ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, -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, og (C₁-C₆)alkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl er eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R⁹.

10

6. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 4, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori ring "A" er (C₁-C₉)heteroaryl; n er null, én eller to; og hvori R¹ er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, -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, og (C₁-C₆)alkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl er eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R⁹.

15

20

7. Forbindelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori ring "B" er fenyli; m er null eller én; R² er hydrogen, halogen, hydroksyl, -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, og (C₁-C₆)alkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl er eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R⁹.

25

- 8.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori ring "B" er (C₁-C₉)heteroaryl; m er null eller én; R² er hydrogen, halogen, hydroksyl, -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, og (C₁-C₆)alkyl; hvori nevnte (C₁-C₆)alkyl er eventuelt substituert med én, to, tre eller fire R⁹.
- 9.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R⁴ er hydrogen.
- 10.** Forbindelse ifølge hvilke som helst av de foregående kravene, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori R² er hydrogen og R⁴ er hydrogen.
- 11.** Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er:
- N*-{1-[4-*trans*-({4-[(isopropylsulfonyl)amino]tetrahydrofuran-3-yl}oksy)fenyl]pyrrolidin-3-yl}acetamid;
- N*-[(3*S*,4*S*)-4-(bifenyl-4-yloksy)tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid;
- N*-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-cyanobifenyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid;
- N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cyano-2-tienyl)fenoksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid;
- N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyanobifenyl-4-yl)oksy]syklopentyl}propan-2-sulfonamid;
- N*-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-cyano-2-tienyl)fenoksy]syklopentyl}propan-2-sulfonamid;
- N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyanobifenyl-4-yl)oksy]sykloheksyl}propan-2-sulfonamid;
- cis-N*-[4-(4-pyridin-3-ylfenoksy) tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid;
- cis-N*-{4-[4-(2-tienyl) fenoksy] tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid;
- N*-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-cyano -4'-fluorbifenyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid;
- N*-{(3*S*,4*S*)-4-[(4'-fluor bifenyyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid;
- N*-{(3*S*,4*S*)-4-[(2'-etoksy-4'-fluorbifenyl-4-yl)oksy]tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid;

cis-N-[4-{[6-(5-cyano-2-tienyl) pyridin-3-yl]oksy}tetrahydrofuran-3-yl]propan-2-sulfonamid;

cis-N-{4-[4-(3-tienyl) fenoksy] tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid;

2-cyano-4'-({(1*R*,2*S*)-2-[(isopropylsulfonyl) amino] syklopentyl}oksy) bifenyl-4-karboksylysyre;

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyano-2,4'-difluorbifenyl-4-yl)oksy]syklopentyl}propan-2-sulfonamid;

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-etoksy-2-fluorbifenyl-4-yl)oksy]syklopentyl}propan-2-sulfonamid; sulfonamid;

10 *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyano-2-fluorbifenyl-4-yl)oksy]sykloheksyl} propan-2-sulfonamid;

N-{(1*S*,2*R*)-2-[(2'-cyano-2,4'-difluorbifenyl-4-yl)oksy] sykloheksyl} propan-2-sulfonamid;

15 *N*-{(1*S*,2*R*)-2-[4-(5-cyano-2-tienyl)-3-fluorfenoksy] sykloheksyl} propan-2-sulfonamid;

N-[(1*S*,2*R*)-2-(4-pyrrolidin-1-ylfenoksy) sykloheksyl] propan-2-sulfonamid;

N-[(1*S*,2*R*)-2-({6-[2-(2,2,2-trifluor etoksy) fenyl] pyridin-3-yl}oksy) sykloheksyl] propan-2-sulfonamid;

20 *N*-[(1*S*,2*R*)-2-({6-[2-(trifluor metoksy) fenyl] pyridin-3-yl}oksy) sykloheksyl] propan-2-sulfonamid; eller

N-[(1*S*,2*R*)-2-{{6-(5-cyano-2-tienyl) pyridin-3-yl}oksy} sykloheksyl] propan-2-sulfonamid.

25 **12.** Forbindelse ifølge krav 1 som er *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cyano-2-tienyl)fenoksy]-tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid.

13. Forbindelse ifølge krav 1, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori forbindelsen er *N*-{(3*S*,4*S*)-4-[4-(5-cyano-2-tienyl)fenoksy]-tetrahydrofuran-3-yl}propan-2-sulfonamid.

30

14. Forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, for anvendelse i behandlingen eller forebyggingen hos et pattedyr av en tilstand valgt fra gruppen bestående av akutte nevrologiske og psykiatriske sykdommer, slag, cerebral iskemi,

ryggradstraume, hodetraume, perinatal hypoksi, hjertestans, hypoglykemisk nevronal skade, demens, Alzheimers sykdom, Huntingtons chorea, amyotrof lateral sklerose, okulær skade, retinopati, kognitive lidelser, idiopatisk og legemiddelindusert Parkinsons sykdom, muskulære spasmer og lidelser assosiert med muskulær spastisitet inkludert tremorer, epilepsi, konvulsjoner, migrene, urininkontinens, stofftoleranse, stoffabstinens, psykose, schizofreni, angst, humørlidelser, trigeminal nevrergi, hørselstap, tinnitus, makuladegenerasjon i øyet, brekning, hjerneødem, smerte, tardiv dyskinesi, søvnlidelser, ADHD, ADD og atferdslidelse.

10

15. Farmasøytisk sammensetning omfattende en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 13, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.