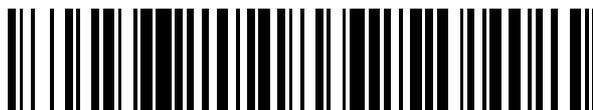


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 374**

51 Int. Cl.:

C07C 307/08 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61K 31/277 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2013 PCT/JP2013/066623**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2013 WO13191144**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2013 E 13807707 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017 EP 2865663**

54 Título: **Derivado de indanosulfamida novedoso**

30 Prioridad:

21.06.2012 US 201261662626 P

04.10.2012 US 201261709737 P

11.01.2013 US 201361751331 P

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

02.08.2017

73 Titular/es:

**EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (100.0%)
6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku
Tokyo 112-8088, JP**

72 Inventor/es:

**KAZUTA YUJI;
WATANABE TORU;
SORIMACHI KEIICHI;
SAITO MINAKO;
KITA YOICHI;
TANAKA TOSHIAKI;
HIGASHIYAMA HIROYUKI;
HANADA TAKAHISA;
TERAMOTO TETSUYUKI;
KOSASA TAKASHI y
ISHIKAWA YUKIO**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 628 374 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de indanosulfamida novedoso

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a derivados de indanosulfamida novedosos y un fármaco antiepiléptico que los comprende.

10

Técnica anterior

La epilepsia es uno de los trastornos más comunes del sistema nervioso central y hay más de 50 millones de personas que la padecen a nivel mundial. Según la definición de la OMS, la epilepsia es "una enfermedad cerebral crónica de etiologías diferentes caracterizada por convulsiones recurrentes (crisis epilépticas) debidas a descargas excesivas de las células cerebrales, que van acompañadas de diversas manifestaciones clínicas y de laboratorio".

15

Se conocen como crisis epilépticas, por ejemplo, las crisis parciales tales como crisis parciales simples, crisis parciales complejas y crisis generalizadas secundarias, crisis de ausencia, crisis mioclónicas, crisis tónicas, crisis clónicas, crisis tónicas, crisis tónico-clónicas, crisis atónicas, el síndrome de West y el síndrome de Lennox-Gastaut.

20

La tendencia para el tratamiento de la epilepsia es la farmacoterapia con fármacos antiepilépticos (FAE). El objetivo del tratamiento de la epilepsia es suprimir las convulsiones y evitar los efectos secundarios durante el tratamiento. El tratamiento con fármacos antiepilépticos comienza con un único fármaco en un principio.

25

La monoterapia farmacológica normalmente se prueba con dos o tres tipos de fármacos sucesivamente. Si la monoterapia no tiene éxito, se utiliza politerapia. En aproximadamente el 70% de los pacientes con epilepsia recién diagnosticada, cabe esperar que las convulsiones remitan con la monoterapia.

30

Sin embargo, se sabe que en el 30% restante de los pacientes, no se pueden controlar sus crisis epilépticas mediante farmacoterapia, incluida la politerapia.

Algunos ejemplos de fármacos antiepilépticos comercializados son la carbamazepina, etosuximida, fenobarbital, fenitoína, primidona, valproato de sodio, zonisamida, felbamato, gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina, levetiracetam, oxcarbazepina, eslicarbazepina, pregabalina, lacosamida, rufinamida, trimetadiona, sultiame, acetazolamida, vigabatrina, derivados de benzodiazepina (clonazepam, clobazam, nitrazepam, diazepam), perampanel, retigabina, etc. (referencia 1 de la bibliografía no relacionada con patentes).

35

Estos fármacos antiepilépticos conocidos ejercen un efecto al inhibir la hiperexcitabilidad neuronal.

40

Uno de los problemas graves en la terapia con fármacos antiepilépticos es la toxicidad debida a su efecto inhibidor de la función biológica (mareos, nistagmo, ambliopía, somnolencia, emesis, ataxia, síntomas psicológicos, cansancio y abulia, etc.).

45

Estos son efectos secundarios que la mayoría de estos fármacos antiepilépticos convencionales presentan dependiendo de la dosis, y estos son problemas graves que pueden limitar las opciones de elección de agentes terapéuticos y su dosis.

50

Los efectos secundarios también empeoran la calidad de vida de los pacientes epilépticos que necesitan tratamiento a largo plazo.

Así pues, se necesitan fármacos que tengan una diferencia mayor entre la dosis eficaz y las dosis neurotóxicas.

Como 1-indanosulfamidas, se conocen los compuestos de bajo peso molecular descritos en las siguientes referencias 1 y 2 de la bibliografía de patentes y la referencia 2 de la bibliografía no relacionada con patentes.

55

Lista de citas**Bibliografía de patentes**

60

Referencia 1 de la bibliografía de patentes: Patente de EE. UU. N.º 3383414

Referencia 2 de la bibliografía de patentes: Patente de EE. UU. N.º 3709677

Bibliografía no relacionada con patentes

65

Referencia 1 de la bibliografía no relacionada con patentes: Shrivastava *et al.*, "An overview on antiepileptic drugs", *Drug Discoveries & Therapeutics*, Vol. 6, N.º 4, págs. 178-193, 2012.

5 Referencia 2 de la bibliografía no relacionada con patentes: Claudiu T. Supuran *et al.*, "Novel sulfamides as potential carbonic anhydrase isoenzymes inhibitors", *Bioorg. Med. Chem.*, Vol. 21, 1379-1385, 2013.

Compendio de la invención

Problema técnico

10 Un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto novedoso que tenga una acción capaz de mejorar el índice de intensidad de los ataques (puntaje) en el modelo de activación propagada en ratones.

Solución al problema

15 El modelo de activación propagada en la córnea de ratones se sabe que es un modelo experimental de epilepsia simple y útil. (*Epilepsy Research* Vol. 92, 2010, págs. 163-169). Los presentes inventores han seguido investigando utilizando el modelo de activación propagada en animales como modelo de la epilepsia. Además, los presentes inventores también han seguido realizando estudios intensivos sobre la reducción del efecto neurotóxico.

20 Como resultado de los estudios, los presente inventores han descubierto que unos compuestos 1-indanosulfamidicos novedosos ejercen un efecto inhibitor fuerte de la epilepsia y han desarrollado la presente invención.

25 Específicamente, la presente invención se refiere a:

[1] Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona entre el grupo:

- 30 1) *N*-[(1*S*)-2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 2) *N*-[(1*S*)-2,2,4,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 3) (+)-*N*-(2,2,4,6,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
- 35 4) *N*-[(1*S*^{*})-5-ciano-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 5) (-)-*N*-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
- 6) (-)-*N*-(7-cloro-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
- 40 7) (-)-*N*-(7-cloro-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
- 8) (-)-*N*-(7-cloro-2,2,6-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
- 45 9) (+)-*N*-(5-cloro-2,2,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
- 10) *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 11) *N*-[(1*S*)-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 50 12) *N*-[(1*S*^{*})-2,2,4-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 13) *N*-[(1*S*^{*})-7-(difluorometil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 55 14) *N*-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-2,4,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 15) (-)-*N*-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-7-cloro-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 16) (+)-*N*-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-7-cloro-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 60 17) (-)-*N*-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-7-cloro-2,5-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 18) (+)-*N*-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-4-cloro-7-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
- 65 19) (+)-*N*-(7-cloro-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,

- 20) (±)-*N*-(5-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 21) (-)-*N*-(4-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 5 22) (+)-*N*-(4-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 23) (+)-*N*-(7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 24) (±)-*N*-(5-cloro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 10 25) (-)-*N*-(4-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 26) (+)-*N*-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 15 27) (-)-*N*-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 28) (-)-*N*-(5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 29) *N*-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 20 30) (+)-*N*-(7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 31) (+)-*N*-(5-ciano-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 25 32) (-)-*N*-(5-ciano-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 33) *N*-[(1*S*)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida

y

- 30 34) (-)-*N*-(4,6,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida;

[2] Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona entre el grupo:

- 35 1) *N*-[(1*S*)-2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 2) *N*-[(1*S*)-2,2,4,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 3) (-)-*N*-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 40 4) (-)-*N*-(7-cloro-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 5) *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 45 6) *N*-[(1*S*)-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 7) *N*-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 8) *N*-[(1*S*)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida

y

- 50 9) (-)-*N*-(4,6,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida;

55 [3] *N*-[(1*S*)-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[5] (-)-*N*-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

60 [6] *N*-[(1*S*)-2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[7] *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

[8] *N*-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; y

65

[9] Una composición farmacéutica para tratar la epilepsia que comprende el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de los apartados [1]-[3] y [5]-[8] anteriores.

Efectos ventajosos de la invención

5 Los compuestos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención ejercen un efecto de inhibición de convulsiones (DE_{50}) en el modelo de activación propagada en ratones. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar como agente terapéutico para tratar la epilepsia.

Breve descripción de los dibujos

10 La Fig. 1 es un gráfico que muestra el resultado del Ejemplo de prueba 2 administrando el compuesto del Ejemplo 1.

15 La Fig. 2 es un gráfico que muestra el resultado del Ejemplo de prueba 2 administrando el compuesto del Ejemplo 11.

La Fig. 3 es un gráfico que muestra el resultado del Ejemplo de prueba 2 administrando el compuesto del Ejemplo 6.

Descripción de las realizaciones

20 La presente invención se describe detalladamente a continuación.

25 Aunque pueda haber presentes polimorfos cristalinos del compuesto, el compuesto no se limita a ninguno de los polimorfos y puede estar presente como una una forma monocristalina o como una mezcla de formas monocristalinas. El compuesto también incluye las formas amorfas.

Además, el compuesto de acuerdo con la presente invención puede formar una sal farmacéuticamente aceptable o diversos solvatos.

30 Más adelante se describen en la presente los significados de los términos, símbolos y similares descritos en la presente memoria descriptiva.

35 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" en la presente memoria descriptiva no se limita en particular siempre que se forme una sal con el compuesto y que esta sea farmacéuticamente aceptable.

Un solvato se refiere a un estado en el que el disolvente utilizado en la reacción o la cristalización se incorpora en el cristal, sin formar un enlace covalente con la molécula o el ión del compuesto. Algunos ejemplos de un solvato son un hidrato, etanolato y similares.

40 Los compuestos que sirven de material de partida, los intermedios y diversos reactivos de la producción del Compuesto pueden formar sales o solvatos, todos ellos varían dependiendo del material de partida, el disolvente utilizado o factores similares, y no están particularmente limitados, siempre que no inhiban la reacción. Además, el disolvente empleado varía dependiendo del material de partida, el reactivo o similares, y no está particularmente limitado, siempre que no inhiba la reacción y disuelva el material de partida en cierta medida, obviamente. Cuando
45 los compuestos se obtienen como formas libres, se pueden convertir en sales o solvatos aceptables mediante métodos convencionales.

50 Se pueden purificar y aislar diferentes isómeros de los compuestos o los intermedios de la presente invención (tales como isómeros geométricos, isómeros ópticos, rotámeros, estereoisómeros, tautómeros y similares) mediante métodos de separación habituales, por ejemplo, recristalización, formación de sales diastereoméricas, resolución enzimática y diversos métodos cromatográficos (tales como cromatografía en capa fina, cromatografía en columna y cromatografía de gases).

55 Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden formular mediante métodos convencionales, y los ejemplos de formas farmacéuticas incluyen formulaciones orales (tales como comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas y jarabes), inyecciones (para la administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea y administración intraperitoneal) y preparados externos (tales como formulaciones de absorción transdérmica (tales como pomadas y parches), preparados nasales y supositorios).

60 Las formulaciones sólidas orales, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos, pueden contener normalmente entre un 0,001 y un 99,5% en peso, preferentemente entre un 0,01 y un 90% en peso o un porcentaje similar, de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

65 Cuando se fabrican formulaciones sólidas orales, se pueden preparar comprimidos, gránulos, polvos y cápsulas mediante la adición de diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes o agentes similares a los

compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, según sea necesario, y el tratamiento por métodos convencionales. Estas formulaciones también se pueden recubrir con una película en caso necesario.

5 Los ejemplos de diluyentes incluyen lactosa, almidón de maíz y celulosa microcristalina; los ejemplos de aglutinantes incluyen hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa; y los ejemplos de desintegrantes incluyen carboximetilcelulosa cálcica y croscarmelosa sódica.

10 Los ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio y estearato de calcio; y los ejemplos de colorantes incluyen óxido de titanio.

Los ejemplos de agentes pelculígenos incluyen hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa.

Cualesquiera excipientes descritos anteriormente no se limitan a estos ejemplos, obviamente.

15 Cuando se fabrican inyecciones (para la administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea y administración intraperitoneal), estas se pueden fabricar mediante la adición de reguladores del pH, tampones, agentes de suspensión, agentes solubilizantes, antioxidantes, conservantes (antisépticos), agentes reguladores de la tonicidad o agentes similares a los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, según sea necesario, y el tratamiento por métodos convencionales. Las formulaciones liofilizadas que se han de disolver
20 antes de usarlas también se pueden preparar mediante liofilización. Estas inyecciones se pueden administrar por vía intravenosa, subcutánea e intramuscular, por ejemplo.

25 Los ejemplos de reguladores del pH y tampones incluyen ácidos orgánicos o inorgánicos y/o sales de estos; los ejemplos de agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80 y carboximetilcelulosa sódica; los ejemplos de agentes solubilizantes incluyen polisorbato 80 y monolaurato de sorbitán polioxietileno; los ejemplos de antioxidantes incluyen α -tocoferol; los ejemplos de conservantes incluyen *para*-hidroxibenzoato de metilo y *para*-hidroxibenzoato de etilo; y los ejemplos de agentes reguladores de la tonicidad incluyen glucosa, cloruro de sodio y manitol; sin embargo, los excipientes no se limitan a estos ejemplos, obviamente.

30 Estas inyecciones pueden contener normalmente entre un 0,00001 y un 99,5% en peso, preferentemente entre un 0,0001 y un 90% en peso de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Cuando se fabrican preparados externos, se pueden fabricar formulaciones de absorción transdérmica (tales como pomadas y parches), gotas nasales, supositorios y similares, mediante la adición de materiales base y, según sea necesario, los emulsionantes, conservantes, reguladores del pH, colorantes y agentes similares descritos anteriormente a los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables, y el tratamiento por métodos convencionales.

40 Normalmente se pueden emplear diversas materias primas de uso común para fármacos, productos parafarmacéuticos, productos cosméticos y similares como materiales base, y sus ejemplos incluyen materias primas tales como aceites animales y vegetales, aceites minerales, aceites de ésteres, ceras, alcoholes superiores y agua purificada.

45 Estos preparados externos pueden contener normalmente entre un 0,00001 y un 99,5% en peso, preferentemente entre un 0,0001 y un 90% en peso de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables.

50 La dosis del medicamento de acuerdo con la presente invención normalmente varía dependiendo del síntoma, la edad, el sexo, el peso o factores similares, pero es aceptable si es una dosis suficiente para producir un efecto deseado. Por ejemplo, para un adulto, se emplea una dosis comprendida entre aproximadamente 0,1 y 5000 mg (preferentemente entre 0,5 y 1000 mg, más preferentemente entre 1 y 600 mg) al día en una dosis durante uno o más días, o en 2-6 dosis divididas durante un día.

55 La presente invención también incluye los compuestos marcados isotópicamente y tales compuestos son los mismos que los compuestos, salvo que uno o más de sus átomos se han reemplazado con uno o más átomos que tienen una masa atómica o un número másico diferente a una masa atómica o un número másico de origen natural habitual. Los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, azufre y cloro, por ejemplo, e incluyen ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{32}P y ^{35}S .

60 Los compuestos o sus derivados farmacéuticamente aceptables (tales como sales) que contienen los isótopos descritos anteriormente y/u otros isótopos quedan contemplados por las reivindicaciones de la presente memoria descriptiva. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo, compuestos en los que se han incorporado radioisótopos, tales como ^3H y/o ^{14}C , son útiles para ensayos en los que se determina la distribución tisular de medicinas y/o sustratos. ^3H y ^{14}C se consideran útiles debido a que son fáciles de preparar y detectar. Los isótopos ^{11}C y ^{18}F se consideran útiles para PET (tomografía por emisión de positrones), y todos estos
65 isótopos son útiles para el registro gráfico de imágenes del cerebro. El reemplazo con isótopos más pesados, tales como ^2H , ofrece ciertas ventajas terapéuticas tales como un aumento de la semivida *in vivo* debido a una mayor

estabilidad metabólica o una reducción de la dosis requerida y, por lo tanto, se considera útil en ciertas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar uniformemente llevando a cabo los procedimientos que se describen en los ejemplos utilizando reactivos marcados isotópicamente que se pueden adquirir fácilmente en vez de reactivos no marcados isotópicamente.

5 Los compuestos se pueden emplear como sondas químicas para atrapar proteínas diana en compuestos bioactivos de peso molecular bajo. Específicamente, los compuestos se pueden convertir en una sonda de cromatografía por afinidad, una sonda de fotoafinidad o una sonda similar introduciendo un grupo marcador, un conector o un grupo similar en un resto que no sea un resto estructural esencial para la expresión de actividad del compuesto mediante una técnica descrita en *J. Mass Spectrum. Soc. Jpn.*, Vol. 51, N.º 5, 2003, págs. 492-498, o WO 2007/139149 o documentos similares.

Los ejemplos de grupos marcadores, conectores o similares empleados para sondas químicas incluyen los grupos que se muestran en el grupo constituido por los siguientes elementos (1)-(5):

15 (1) grupos marcadores de proteínas tales como grupos marcadores de fotoafinidad (tales como un grupo benzoílo, un grupo benzofenona, un grupo azido, un grupo carbonilazido, un grupo diaziridina, un grupo enona, un grupo diazo y un grupo nitro) y grupos de afinidad química (tales como un grupo cetona en el que un átomo de carbono α se reemplaza con un átomo halógeno, un grupo carbamoílo, un grupo éster, un grupo alquiltio, receptores de Michael tales como cetonas y ésteres α,β -insaturados, y un grupo oxirano),

(2) conectores escindibles tales como -S-S-, -O-Si-O-, monosacáridos (tales como un grupo glucosa y un grupo galactosa) o disacáridos (tales como lactosa) y conectores oligopeptídicos escindibles mediante una reacción enzimática,

25 (3) grupos marcadores de captura tales como biotina y un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4*H*-3*a*,4*a*-diaz-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo,

30 (4) marcadores detectables tales como grupos radiomarcadores como, por ejemplo, ^{125}I , ^{32}P , ^3H y ^{14}C ; grupos marcadores de fluorescencia tales como la fluoresceína, rodamina, dansilo, umbelliferona, 7-nitrofurazanilo y un grupo 3-(4,4-difluoro-5,7-dimetil-4*H*-3*a*,4*a*-diaz-4-bora-s-indacen-3-il)propionilo; grupos quimioluminiscentes tales como la luciferina y el luminol; e iones de metales pesados tales como iones de lantánidos e iones de radio; o

35 (5) grupos unidos a portadores en fase sólida tales como microesferas de vidrio, lechos de vidrio, placas de microvaloración, microesferas de agarosa, lechos de agarosa, microesferas de poliestireno, lechos de poliestireno, microesferas de nailon y lechos de nailon.

Las sondas preparadas introduciendo grupos marcadores o similares seleccionados del grupo constituido por los elementos (1)-(5) anteriores en los compuestos de acuerdo con el método descrito en los documentos anteriores o similares se pueden emplear como sondas químicas para identificar proteínas marcadas útiles para la búsqueda de dianas farmacéuticas novedosas, por ejemplo.

Ejemplos

45 Los compuestos se pueden producir, por ejemplo, mediante los métodos que se describen en los siguientes ejemplos, y los efectos de los compuestos se pueden confirmar mediante los métodos que se describen más adelante en los ejemplos de prueba. Sin embargo, estos métodos son ilustrativos y se pueden modificar sin que ello suponga alejarse del alcance de la presente invención, y la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos específicos en ningún caso.

50 Los compuestos, a los cuales se adjuntan sus nombres de publicación o similares, se produjeron de acuerdo con las publicaciones o documentos similares.

55 Todas las abreviaturas utilizadas en esta memoria descriptiva son las convencionales de uso habitual en la técnica. En los siguientes ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas.

AcOEt: acetato de etilo

BAST: trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre

60 Bn: bencilo

Boc: *tert*-butoxicarbonilo

65 DCM: diclorometano

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

5 ^1H -RMN: espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

D.I.: diámetro interno

10

LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas

m-: *meta*-

15

n-: *normal*-

NBS: *N*-bromosuccinimida

o-: *orto*-

20

p-: *para*-

PPTS: *p*-toluenosulfonato de piridinio

25

SelectfluorTM: *N*-fluoro-*N'*-clorometiltriethylendiamina-bis(tetrafluoroborato)

t-: terciario-

TBS: *tert*-butildimetilsililo

30

TEA: trietilamina

THF: tetrahidrofurano

35

THP: tetrahidropirano

Z(Cbz): benciloxicarbonilo

40

La expresión "temperatura ambiente" en los siguientes ejemplos y en los ejemplos de preparación se refiere a entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 35 °C. El símbolo "%" indica % en peso a menos que se especifique lo contrario. La proporción de los disolventes en la cromatografía en gel de sílice muestra la proporción en volumen de los disolventes que se han de mezclar.

45

Los desplazamientos químicos en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se registran en unidades δ (ppm) respecto al tetrametilsilano y las constantes de acoplamiento se registran en hercios (Hz). Los patrones se designan como s: singlete, d: doblete, t: triplete, c: cuadruplete, m: multiplete, s a; singlete ancho.

50

La resolución óptica de los compuestos se llevó a cabo con un sistema de HPLC de GILSON (bomba; bomba principal modelo 305, bomba secundaria modelo 306, cabezal de bomba 50SC, mezcladora dinámica modelo 811D/A, módulo manométrico modelo 806, detector de UV; detector de UV/VIS modelo 155, inyector, colector de fracciones; modelo 215, columna; seleccionada entre AD-H, IA, IB, IC, ID, IE, IF CHIRALPAK® de DAICEL y OD-H, OJ-H CHIRALCEL® de DAICEL, 20 mm de D.I. x 250 mm).

55

Después de detectar las fracciones con el detector de UV, se midió la rotación óptica (+/-) utilizando un detector de la rotación óptica (OR-2090, JASCO, lámpara de mercurio-xenón (Hg-Xe), 150 W).

60

En lo que respecta la cromatografía, en los casos en los que se describa una cromatografía en columna de gel de sílice, se utilizó prep. en paralelo de YAMAZEN (columna: columna Hi-FlashTM de YAMAZEN (gel de sílice), tamaño; S (16 x 60 mm), M (20 x 75 mm), L (26 x 100 mm), 2L (26 x 150 mm) o 3L (46 x 130 mm)), gel de sílice esférica para cromatografía PSQ 60BTM de FUJI SILYSIA CHEMICAL CO., LTD., gel de sílice para cromatografía BW-300TM de Fuji Silysia Chemical Co., Ltd., Wakogel® C-200 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) o gel de sílice 60 (malla 70-230) de Merck Ltd. Japón.

65

Además, en los casos en los que se describa una cromatografía en columna de gel de sílice NH, se utilizó prep. en paralelo de YAMAZEN (columna: columna Hi-FlashTM (Amino) de YAMAZEN, tamaño; S (16 x 60 mm), M (20 x 75

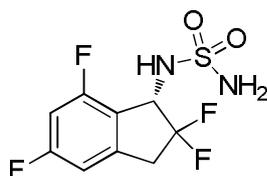
mm), L (26 × 100 mm), 2L (26 × 150 mm) o 3L (46 × 130 mm) o gel de sílice NH (malla 200-350) de FUJI SILYSIA CHEMICAL CO., LTD.

5 En la nomenclatura de los compuestos en la presente memoria descriptiva, (±) y (RS) representan una mezcla racémica, y (+)-, (-)-, (R) y (S) representan las configuraciones (+), (-), (R) y (S) de los enantiómeros, respectivamente. Y el símbolo "*" en la configuración estérica muestra la configuración relativa y, a menos que se indique específicamente, se refiere a un enantiómero determinado.

10 Además, la indicación "(1R*,2R*)" representará las relaciones entre los centros quirales en términos de la configuración relativa, es decir, un enantiómero determinado que tiene la configuración (1R, 2R) o (1S, 2S).

Ejemplo 1

15 **Síntesis de N-[1(S)-2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida**



(1)

20 **Síntesis de 2,5,7-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**



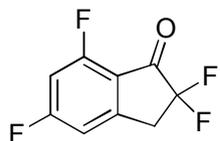
25 Se añadió Selectfluor™ (1,16 g, 3,27 mmol) a una solución de 5,7-difluoro-1-indanona (N.º CAS 84315-25-3, 500 mg, 2,97 mmol) en MeOH (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se trató con DCM y la materia insoluble se eliminó por filtración. A continuación, se eliminó el disolvente por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en MeCN (10 mL) y HCl 5 N (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (547 mg, 2,94 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

35 δ (ppm): 3,11-3,36 (m, 1H), 3,49-3,77 (m, 1H), 5,10-5,40 (m, 1H), 6,82 (td, J=9,0, 1,9 Hz, 1H), 6,90-7,04 (m, 1H).

(2)

40 **Síntesis de 2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**



45 Se añadió trifluorometanosulfonato de *t*-butildimetilsililo (1,00 mL, 4,35 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo 1-(1) (540 mg, 2,90 mmol) y TEA (1,21 mL, 8,70 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se añadieron éter dietílico y Na₂CO₃ acuoso saturado a la mezcla de reacción, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N, Na₂CO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se secó a presión reducida.

50 El residuo se disolvió en MeCN (20 mL) y se añadió Selectfluor™ (1,13 g, 3,19 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 11 horas, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y la materia insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se

concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (columna HI-FLASH™ de Yamazen, gel de sílice, tamaño L, 20 mL/min, gradiente de un 10% a un 50% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título como sólidos blancos (532 mg, 2,61 mmol).

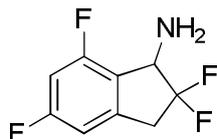
5 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 3,57 (t, $J=12,4$ Hz, 2H), 6,74-6,94 (m, 1H), 6,95-7,08 (m, 1H).

(3)

10

Síntesis de 2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina



15 Se añadió acetato de amonio (4,27 g, 55,4 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo 1-(2) (377 mg, 1,85 mmol) en isopropanol (16 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (348 mg, 5,54 mmol) a la mezcla de reacción y se agitó a reflujo durante 7 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron AcOEt y NaOH 2 N a la mezcla de reacción, y se separaron las capas. La capa orgánica se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo, y se repartió entre AcOEt y HCl 1 N. La capa acuosa se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 , se evaporó y se secó para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo (210 mg, 1,02 mmol).

20

ESI-MS; m/z 206 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

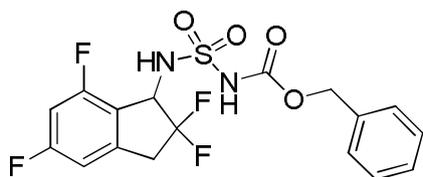
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 3,26-3,55 (m, 2H), 4,59 (dd, $J=13,3, 5,3$ Hz, 1H), 6,61-6,86 (m, 2H).

(4)

30

Síntesis de N-(2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de bencilo



35 A una solución de DCM (10 mL) del producto obtenido en el Ejemplo 1-(3) (200 mg, 0,975 mmol), se añadieron [(benciloxi)carbonil]{{[4-(dimetiliminio)piridin-1(4H)-il]sulfonil}amida (N.º CAS 1037211-09-8, 654 mg, 1,95 mmol, preparada de acuerdo con el método que se describe en WO2008083248) y TEA (0,545 mL, 3,90 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 24 horas a reflujo. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron AcOEt y HCl 1 N a la mezcla de reacción. Se separaron las capas, y la capa orgánica se secó con MgSO_4 y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 30% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título como sólidos blancos (316 mg, 0,755 mmol).

40

ESI-MS; m/z 441 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

45

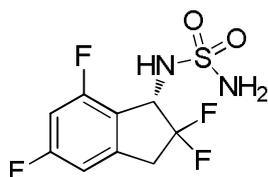
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 3,25-3,54 (m, 2 H), 5,14 – 5,38 (m, 3 H), 5,72 (s a, 1 H), 6,72 (t, $J=9,4$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J=7,8$ Hz, 1 H), 7,30-7,46 (m, 5 H).

50

(5)

Síntesis de N-[(1S)-2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida



5 Se añadió paladio sobre carbón (al 10% p/p, 30 mg, 0,028 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo 1-(4) (310 mg, 0,741 mmol) en MeOH (5 mL) y AcOEt (5 mL) a 25 °C. La solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de H₂. Se añadió AcOEt a la mezcla de reacción y se filtró a través de Celite® para eliminar el paladio sobre carbón. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (columna HI-FLASH™ de Yamazen, gel de sílice, tamaño M, 10 mL/min, gradiente de un 30% a un 70% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título como un racemato (181 mg, 0,637 mmol).

10 La resolución óptica del racemato obtenido (180 mg, 0,633 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IA CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 15% de EtOH en hexano) para obtener la forma *S* del compuesto del título como sólidos blancos (76 mg, 0,267 mmol, 98% de e.e.), que de entre los 2 isómeros se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 44 min.

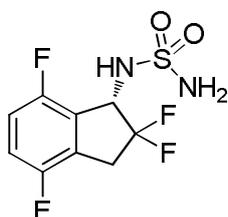
15 ESI-MS; m/z 307 [M+Na]⁺.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

20 δ (ppm): 3,32-3,60 (m, 2H), 4,70 (s a, 2H), 4,93 (d, J=9,3 Hz, 1H), 5,30 (c, J=9,3 Hz, 1H), 6,70-6,86 (m, 2H).

Ejemplo 2

Síntesis de *N*-[(1*S*)-2,2,4,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-yl]sulfamida



25 El compuesto del título (2,13 g, 7,49 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de 4,7-difluoro-1-indanona (N.º CAS 130408-16-1, 6,15 g, 36,6 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.

30 ESI-MS m/z: 307[M+Na]⁺

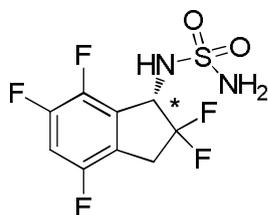
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

35 δ(ppm): 3,33-3,63 (m, 2H), 4,73 (s a, 2H), 5,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,35 (c, J=9,8 Hz, 1H), 6,92-7,16 (m, 2H).

40 La resolución óptica del racemato obtenido (180 mg, 0,633 mmol) se llevó a cabo por HPLC (OD-H CHIRALCEL™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 15% de EtOH en hexano) para obtener la forma (1*S*) del compuesto del título como un sólido blanco (45 mg, 0,158 mmol, 99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar. Como resultado del análisis mediante OD-H CHIRALCEL™ de DAICEL (4,6 mm de D.I. x 150 mm, 1 mL/min, 15% de EtOH en hexano), el isómero óptico presentó un tiempo de retención de 12 min.

Ejemplo 3

Síntesis de (+)-*N*-(2,2,4,6,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-yl)sulfamida



45

El compuesto del título (73 mg, 0,242 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de 4,6,7-trifluoro-1-indanona (N.º CAS 1260008-80-7, 250 mg, 1,34 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1.

5 La resolución óptica del racemato obtenido (70 mg, 0,232 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IC CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 10% de EtOH en hexano) para obtener la forma (+) del compuesto del título (31 mg, 0,103 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en primer lugar con un tiempo de retención de 40 min.

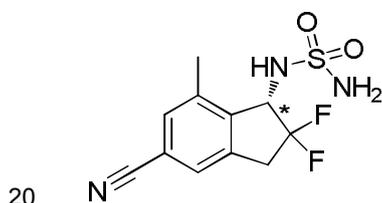
10 ESI-MS; m/z: 325[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

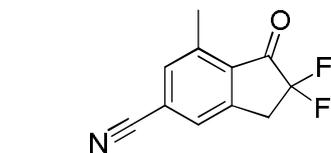
δ (ppm): 3,34-3,61 (m, 2H), 4,78 (s a, 2H), 5,14 (s a, 1H), 5,29-5,48 (m, 1H), 6,89-7,04 (m, 1H).

15 Ejemplo 4

Síntesis de N-[(1S*)-5-ciano-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida



(1) Síntesis de 2,2-difluoro-7-metil-1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-carbonitrilo



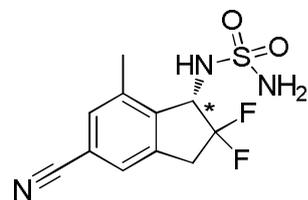
El compuesto del título (600 mg, 2,90 mmol) se obtuvo a partir de 7-metil-1-oxoindan-5-carbonitrilo (N.º CAS 1337833-67-6, 1,00 g, 5,84 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1-(1) y 1-(2).

30 ESI-MS; m/z: 208[M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,71 (s, 3H), 3,57 (t, J=12,8 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,60 (s, 1H).

(2) Síntesis de N-[(1S*)-5-ciano-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida



40 El compuesto del título (59,0 mg, 0,205 mmol) se obtuvo como un racemato a partir del producto del Ejemplo 4-(1) (157 mg, 0,759 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo de 1-(3) a 1-(5).

45 La resolución óptica del racemato obtenido (59,0 mg, 0,205 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IF CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 20% de EtOH en hexano) para obtener el compuesto del título (23,4 mg, 0,081 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 41 min.

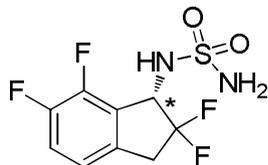
ESI-MS; m/z: 310[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ (ppm): 2,42 (s, 3H), 3,29-3,45 (m, 1H), 3,47-3,63 (m, 1H), 4,86-4,97 (m, 1H), 6,85 (s a, 2H), 7,58-7,70 (m, 3H).

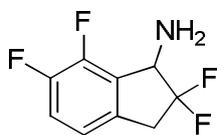
5 Ejemplo de referencia 5

Síntesis de (-)-N-(2,2,6,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida



10

(1) Síntesis de 2,2,6,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina



15 Se obtuvo 4-bromo-2,6,7-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2,30 g, 8,68 mmol) a partir de 4-bromo-6,7-difluoro-1-indanona (N.º CAS 881189-76-0, 2,45 g, 9,92 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1-(1). Se obtuvo 4-bromo-2,2,6,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,80 g, 6,38 mmol) a partir de 4-bromo-2,6,7-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2,30 g, 8,68 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el

20 Ejemplo 1-(2). Se añadió clorhidrato de hidroxilamina (0,90 g, 12,8 mmol) a una solución de 4-bromo-2,2,6,7-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (1,80 g, 6,38 mmol) en EtOH (10 mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío.

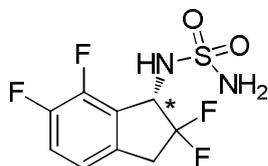
25 El residuo se lavó sucesivamente con DCM y agua, y se secó al vacío. Se añadieron H₂SO₄ conc. (0,6 mL) y paladio sobre carbón (90 mg) a una solución del residuo en MeOH (20 mL).

30 La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente en atmósfera de H₂. El paladio sobre carbón se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para obtener el compuesto del título (700 mg, 3,41 mmol).

ESI-MS; m/z: 206[M+H]⁺

(2) Síntesis de (-)-N-(2,2,6,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida

35



40 El compuesto del título (120 mg, 0,423 mmol) se obtuvo como un racemato a partir del producto obtenido en el Ejemplo de referencia 5-(1) (700 mg, 3,41 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo de 1-(3) a 1-(5).

45 La resolución óptica del racemato obtenido (110 mg, 0,387 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IC CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 20% de EtOH en hexano) para obtener la forma (-) del compuesto del título (38 mg, 0,134 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en primer lugar con un tiempo de retención de 20 min.

ESI-MS; m/z: 307[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

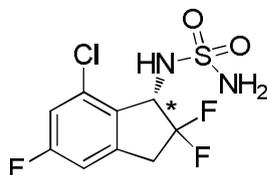
50

δ (ppm): 3,29-3,58 (m, 2H), 4,75 (s a, 2H), 5,05 (d, $J=9,7$ Hz, 1H), 5,38 (c, $J=9,7$ Hz, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H).

Ejemplo 6

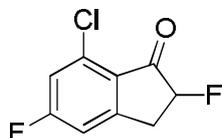
5

Síntesis de (-)-N-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida



10 (1)

Síntesis de 7-cloro-2,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



15

Se añadió Selectfluor™ (2,49 g, 7,02 mmol) a una solución de 7-cloro-5-fluoro-1-indanona (N.º CAS 1260008-48-7, 1,08 g, 5,85 mmol) en MeOH (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se evaporó para eliminar el disolvente a presión reducida. Se añadió DCM al residuo y la materia insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeCN (20 mL) y HCl 5 N (10 mL), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras concentrar la solución al vacío, el residuo se repartió entre AcOEt y H₂O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1,13 g, 5,58 mmol).

20

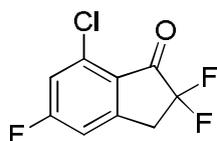
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

25

δ (ppm): 3,13 – 3,33 (m, 1 H), 3,47-3,71 (m, 1 H), 5,25 (ddd, $J=51,0, 8,0, 4,5$ Hz, 1 H), 7,07 (dt, $J=7,6, 2,0$ Hz, 1 H), 7,14 (dd, $J=8,8, 2,0$ Hz, 1 H).

30 (2)

Síntesis de 7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona



35

Se añadió trifluorometanosulfonato de *t*-butildimetilsililo (2,56 mL, 11,2 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo 6-(1) (1,13 g, 5,58 mmol) y TEA (3,11 mL, 22,3 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y Na₂CO₃ acuoso saturado, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N, Na₂CO₃ acuoso saturado y salmuera, y se secó con Na₂SO₄. El disolvente se evaporó al vacío.

40

El residuo se disolvió en MeCN (30 mL) y se añadió Selectfluor™ (2,17 g, 6,11 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación la mezcla resultante se evaporó a presión reducida. Se añadió DCM al residuo y la materia insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (columna HI-FLASH™ de Yamazen, gel de sílice, tamaño L, 20 mL/min, gradiente de un 0% a un 30% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (2) (1,11 g, 5,03 mmol).

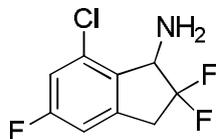
45

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 3,47-3,63 (m, 2 H), 7,06–7,13 (m, 1 H), 7,17-7,23 (m, 1 H).

50

(3)

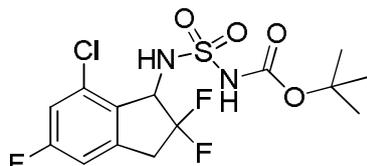
Síntesis de 7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina

5 Se añadió acetato de amonio (11,5 g, 150 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo 6-(2) (1,10 g, 4,98 mmol) en isopropanol (40 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 30 min. Se añadió cianoborohidruro de sodio (940 mg, 15,0 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se calentó a reflujo durante 12 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se añadió NaOH 2 N. Se separaron las capas y la capa orgánica se concentró al vacío. El residuo se repartió entre AcOEt y HCl 1 N, y la capa acuosa se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (columna HI-FLASH™ de Yamazen, gel de sílice, tamaño L, 20 mL/min, gradiente de un 10% a un 50% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (3) (699 mg, 3,15 mmol).

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 3,24-3,41 (m, 1 H), 3,47-3,65 (m, 1 H), 4,50 (d, *J*=14,6 Hz, 1 H), 6,85-6,93 (m, 1 H), 7,02 (dd, *J*=9,0, 2,2 Hz, 1 H).

20 (4)

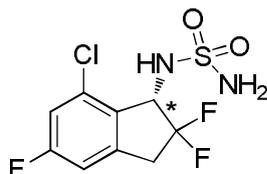
Síntesis de *N*-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de *tert*-butilo

25 Se añadió [(*t*-butoxi)carbonil][[4-(dimetiliminio)piridin-1(4*H*)-il]sulfonil]amida (N.º CAS 872496-91-8, 1,90 g, 6,31 mmol, preparada de acuerdo con el método que se describe en *Organic Letters*, 3, 2241 (2001)) y TEA (1,76 mL, 12,6 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo 6-(3) (699 mg, 3,15 mmol) en DCM (20 mL) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó durante 12 horas a reflujo. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron AcOEt y HCl 1 N a la mezcla de reacción, y se separaron las capas. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gel de sílice, 30% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto (4) (1,08 g, 2,69 mmol).

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,49 (s, 9 H), 3,28-3,55 (m, 2 H), 5,07-5,36 (m, 1 H), 5,51-5,70 (m, 1 H), 6,89 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H), 7,07 (d, *J*=9,2 Hz, 1 H), 7,29 (s a, 1 H).

40 (5)

Síntesis de (-)-*N*-(cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida

45 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 6-(4) (1,08 g, 2,69 mmol) en AcOEt (25 mL) se añadió HCl 4 N en AcOEt (26,9 mL, 108 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño L, 20 mL/min, gradiente de un 30% a un 70% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título como un racemato (627 mg, 2,09 mmol).

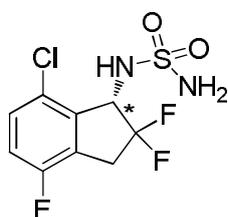
50

La resolución óptica del racemato obtenido (200 mg, 0,665 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IB CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 10% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (-) del título (83 mg, 0,276 mmol, 96% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 49 min.

- 5 ESI-MS; m/z: 323[M+Na]⁺
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)
- 10 δ (ppm): 3,35-3,64 (m, 2H), 4,74 (s a, 2H), 4,86 (d, J=8,6 Hz, 1H), 5,07-5,28 (m, 1H), 6,83-6,95 (m, 1H), 7,09 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1H).

Ejemplo 7

15 **Síntesis de (-)-N-(7-cloro-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida**



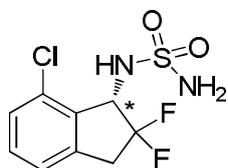
- 20 El compuesto del título (183 mg, 0,609 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de 7-cloro-4-fluoro-1-indanona (N.º CAS 881190-28-9, 1,70 g, 9,21 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 6.

- 25 La resolución óptica del racemato obtenido (110 mg, 0,366 mmol) se llevó a cabo por HPLC (AD-H CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 10% de EtOH en hexano) para obtener el isómero (-) del título (46 mg, 0,153 mmol, 99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en primer lugar con un tiempo de retención de 48 min.

- ESI-MS; m/z: 323[M+Na]⁺
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)
- 30 δ (ppm): 3,36-3,63 (m, 2H), 4,74 (s a, 2H), 4,88 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,16-5,34 (m, 1H), 7,06 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,31 (dd, J=8,4, 4,4 Hz, 1H).

Ejemplo 8

35 **Síntesis de (-)-N-(7-cloro-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida**

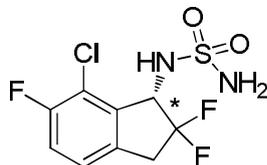


- 40 El compuesto del título (1,44 g, 5,09 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de 7-cloro-1-indanona (N.º CAS 34911-25-6, 2,48 g, 14,9 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 6.

- 45 La resolución óptica del racemato obtenido (430 mg, 1,52 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IB CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 10% de EtOH en hexano) para obtener la forma (-) del compuesto del título (194 mg, 0,686 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 43 min.

- ESI-MS; m/z: 305[M+Na]⁺
- 50 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)
- δ (ppm): 3,35-3,63 (m, 2H), 4,72 (s a, 2H), 4,81 (d, J=8,2 Hz, 1H), 5,24 (ddd, J=12,4, 8,3, 4,2 Hz, 1H), 7,12-7,21 (m, 1H), 7,30-7,37 (m, 2H).

Ejemplo 9

Síntesis de (-)-N-(7-cloro-2,2,6-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida

El compuesto del título (243 mg, 0,808 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de 7-cloro-6-fluoro-1-indanona (N.º CAS 881190-95-0, 1,00 g, 5,42 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 6.

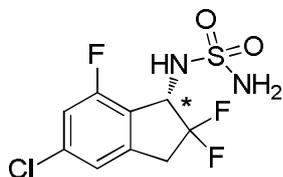
La resolución óptica del racemato obtenido (200 mg, 0,665 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IA CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 25% de EtOH en hexano) para obtener la forma (-) del compuesto del título (85 mg, 0,283 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 24 min.

ESI-MS; m/z: 323[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 3,33-3,60 (m, 2H), 4,76 (s a, 2H), 4,90 (d, J=7,8 Hz, 1H), 5,16-5,35 (m, 1H), 7,10-7,23 (m, 2H).

Ejemplo 10

Síntesis de (+)-N-(5-cloro-2,2,7-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida

El compuesto del título (149 mg, 0,496 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de 5-cloro-7-fluoro-1-indanona (N.º CAS 1273613-81-2, 550 mg, 2,98 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 6.

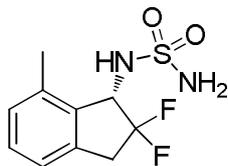
La resolución óptica del racemato obtenido (140 mg, 0,466 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IF CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 30% de EtOH en n-hexano) para obtener la forma (+) del compuesto del título (65,7 mg, 0,283 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 23 min.

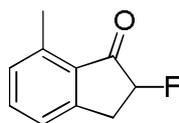
ESI-MS; m/z: 323[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 3,30-3,60 (m, 2H), 4,76 (s a, 2H), 5,04 (d, J=9,0 Hz, 1H), 5,21-5,36 (m, 1H), 7,02-7,12 (m, 2H).

Ejemplo 11

N-[(1S)-2,2-Difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida**(1) Síntesis de 2-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**

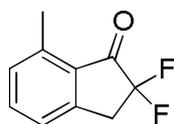


5 A una solución de 7-metil-1-indanona (N.º CAS 39627-61-7, 513 mg, 3,51 mmol) en MeOH (18 mL) se añadió Selectfluor™ (1,49 g, 4,21 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó durante 2 horas a reflujo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trató con DCM y la materia insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeCN (10 mL) y HCl 5 N (5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Tras concentrar la solución al vacío, el residuo se repartió entre AcOEt y H₂O. La capa acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (555 mg, 3,38 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

15 δ (ppm): 2,64 (s, 3H), 3,18 (ddd, *J* = 23,4, 16,8, 4,3 Hz, 1H), 3,57 (ddd, *J* = 16,8, 7,8, 7,5 Hz, 1H), 5,21 (ddd, *J* = 51,2, 7,8, 4,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H).

(2) **Síntesis de 2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**

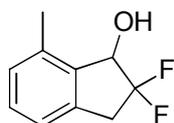


20 Se añadió trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (1,55 mL, 6,74 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ej. 11-(1) (555 mg, 3,38 mmol) y TEA (1,88 mL, 13,49 mmol) en DCM (30 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se desactivó con NaHCO₃ sat. y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄. La materia insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeCN (20 mL) y se añadió Selectfluor™ (1,32 g, 3,73 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar la mezcla de reacción durante 1 h a temperatura ambiente, se evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y la materia insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño L, 20 mL/min, gradiente de un 15% a un 20% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (563 mg, 3,09 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

35 δ (ppm): 2,66 (s, 3H), 3,51 (t, *J* = 13,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H).

(3) **Síntesis de 2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol**

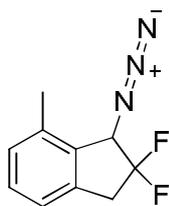


40 A una solución del producto preparado mediante el método que se ha descrito en el Ejemplo 11-(2) (1,09 g, 5,99 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió borohidruro sódico (453 mg, 12,0 mmol) a 0 °C. Tras agitar durante 45 minutos a la misma temperatura, se añadieron agua y AcOEt a la mezcla de reacción, y se separaron las capas. La capa acuosa se separó y se extrajo dos veces con AcOEt. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄. Tras filtrar, el filtrado se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1,05 g, 5,72 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

50 δ (ppm): 2,23 (s a, 1H), 2,43 (s, 3H), 3,26-3,39 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 1H), 5,08-5,15 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H).

(4) **Síntesis de 1-azido-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-indeno**

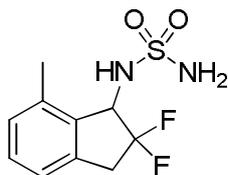


Se añadieron TEA (3,59 mL, 25,8 mmol) y cloruro de clorometanosulfonilo (1,02 mL, 11,4 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejp,11-(3) (1,05 g, 5,72 mmol) en DCM (25 mL) a 0 °C. Tras agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con éter dietílico y se desactivó con NaHCO₃ sat. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄. El extracto se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DMF (50 mL) y se añadió azida sódica (753 mg, 11,6 mmol) a la solución a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 70 °C. Tras enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y éter dietílico. Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico 3 veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron con MgSO₄. El extracto se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño L, 20 mL/min, 20% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (641 mg, 3,06 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,41 (s, 3H), 3,30-3,43 (m, 1 H), 3,51 (ddd, *J* = 20,3, 16,8, 10,9 Hz, 1 H), 4,77 (d, *J* = 13,3 Hz, 1 H), 7,09 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,26-7,31 (m, 1 H).

(5) **Síntesis de *N*-(2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida**

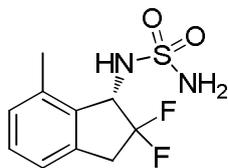


A una solución del producto obtenido en el Ejp,11-(4) (641 mg, 3,06 mmol) en agua (4 mL) y tetrahidrofurano (16 mL) se añadió trifenilfosfina (1,21 g, 4,61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron AcOEt (20 mL) y HCl 1 N (20 mL). La capa orgánica separada se extrajo dos veces con 10 mL de HCl 1 N. La capa acuosa se combinó y se basificó con 20 mL de NaOH 2 N. La capa se extrajo con AcOEt 3 veces, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO₄. El extracto se filtró y se concentró al vacío. A una solución mezclada del residuo y TEA (1,1 mL, 7,89 mmol) en DCM (26 mL) se añadió cloruro de sulfamoilo (N.º CAS 7778-42-9, 915 mg, 7,92 mmol, preparado de acuerdo con el método que se describe en US200896903) en pequeñas porciones a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó subsecuentemente durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron 20 mL de HCl 1 N a la mezcla y la capa acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño L, 20 mL/min, gradiente de un 50% a un 65% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (348 mg, 1,33 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,45 (s, 3 H), 3,32-3,56 (m, 2 H), 4,70-4,80 (m, 3 H), 5,17-5,26 (m, 1 H), 7,06 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 7,23-7,29 (m, 1 H).

(6) **Síntesis de *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida**



La resolución óptica del racemato obtenido en el Ejemplo 11-(5) (348 mg, 1,33 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IA CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 15% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (1*S*) del

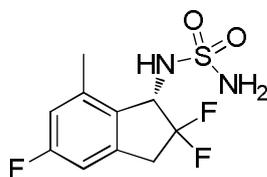
compuesto del título (107 mg, 0,409 mmol, >99% de e.e.) como sólidos blancos, que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 25 min.

ESI-MS

- 5 m/z: 285[M+Na]⁺
- ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)
- 10 δ (ppm): 2,45 (s, 3 H), 3,32-3,56 (m, 2H), 4,70-4,80 (m, 3H), 5,17-5,26 (m, 1H), 7,06 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H).

Ejemplo 12

15 **Síntesis de N-[(1S)-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida**



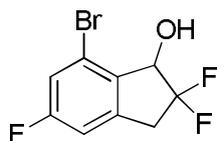
20 (1) **Síntesis de 7-bromo-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**



El compuesto del título (5,10 g, 19,2 mmol) se obtuvo a partir de 7-bromo-5-fluoro-1-indanona (N.º CAS 1260016-95-2, 4,55 g, 19,9 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo de referencia 5-(1) y 5-(2).

- 25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)
- δ (ppm): 3,53 (t, J=12,5 Hz, 2H), 7,14 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J=8,4 Hz, 1H).

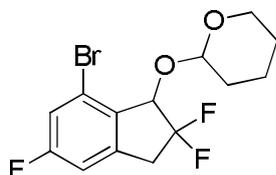
30 (2) **Síntesis de 7-bromo-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol**



El compuesto del título (4,78 g, 17,9 mmol) se obtuvo a partir del producto obtenido en el Ejemplo 12-(1) (5,10 g, 19,2 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 11-(3).

- 35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)
- 40 δ (ppm): 2,50 (s, 1H), 3,38 (td, J=17,0, 2,7 Hz, 1H), 3,50-3,69 (m, 1H), 5,06 (dd, J=12,5, 4,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,22 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1H).

(3) **Síntesis de 2-[(7-bromo-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxil]tetrahidro-2H-pirano**



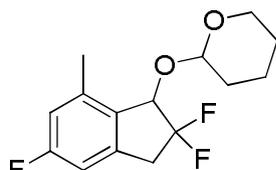
45

A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 12-(2) (2,78 g, 10,4 mmol) y 3,4-dihidro-2*H*-pirano (2,18 mL, 23,9 mmol) en DCM (40 mL) se añadió PPTS (52 mg, 0,208 mmol) a temperatura ambiente. Y la mezcla de reacción se agitó durante 86 horas a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño M, 10 mL/min, gradiente de un 10% a un 25% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (3,42 g, 9,74 mmol) como una mezcla 1:1 de diastereómeros racémicos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,51-1,84 (m, 6H), 3,26-3,52 (m, 1H), 3,52-3,68 (m, 2H), 4,05-4,19 (m, 1H), 5,00-5,21 (m, 2H), 6,92 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,21 (dt, J=8,2,2,6 Hz, 1H).

(4) **Síntesis de 2-[(2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)oxi]tetrahidro-2*H*-pirano**



A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 12-(3) (1,70 g, 4,84 mmol) en 1,4-dioxano (10 mL) se añadió gota a gota una solución 2 M en *n*-hexano de dimetilzinc (4,84 mL, 9,68 mmol).

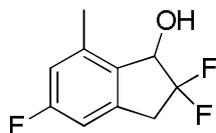
Tras añadir [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (177 mg, 0,242 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 100 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. La materia insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, gel de sílice, tamaño M, 10 mL/min, gradiente de un 0% a un 25% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título como una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereómeros racémicos (1,06 g, 3,70 mmol).

ESI-MS; m/z: 309[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,51-1,90 (m, 6H), 2,35 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 3,19-3,29 (m, 1H), 3,45-3,64 (m, 2H), 3,98-4,11 (m, 1H), 4,88 (t, J=3,4 Hz, 0,5H), 4,95 (d, J=5,1 Hz, 0,5H), 5,01 (dd, J=11,6, 2,8 Hz, 0,5H), 5,16 (d, J=11,7 Hz, 0,5H), 6,74-6,81 (m, 2H).

(5) **Síntesis de 2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol**

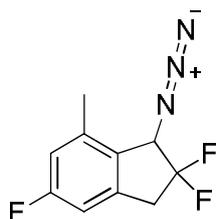


A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 12-(4) (1,06 g, 3,70 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió PPTS (46 mg, 0,185 mmol). Y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. La materia insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño M, 10 mL/min, gradiente de un 5% a un 25% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (692 mg, 3,42 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,23 (dd, J=5,7, 2,5 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 3,30 (td, J=16,8, 5,2 Hz, 1H), 3,50 (td, J=16,8, 11,6 Hz, 1H), 5,05 (dd, J=12,1, 5,1 Hz, 1H), 6,77 (d, J=8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J=10,2 Hz, 1H).

(6) **Síntesis de 1-azido-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-indeno**



5 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 12-(5) (692 mg, 3,42 mmol) y TEA (1,43 mL, 10,3 mmol) en DCM (10 mL) se añadió cloruro de clorometanosulfonilo (765 mg, 5,13 mmol) a 0 °C. Y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N y salmuera, y después se secó con Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrar, el filtrado se evaporó al vacío. A una solución del residuo en DMF (10 mL) se añadió azida sódica (442 mg, 6,80 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas a 70 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre éter dietílico y H₂O. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na₂SO₄ anhidro.

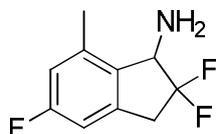
Tras filtrar, el filtrado se evaporó al vacío.

15 El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño M, 10 mL/min, gradiente de un 10% a un 30% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (320 mg, 1,41 mmol).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

20 δ (ppm): 2,41 (s, 3H), 3,30-3,56 (m, 2H), 4,74 (d, J=13,3 Hz, 1H), 6,81 (d, J=7,8 Hz, 1H), 6,86 (d, J=9,4 Hz, 1H).

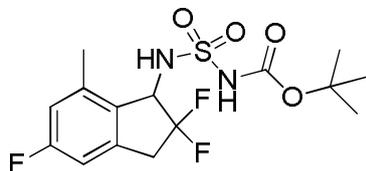
(7) **Síntesis de 2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina**



25 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 12-(6) (320 mg, 1,41 mmol) en agua (1 mL) y THF (5 mL) se añadió trifetilfosfina (554 mg, 2,11 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas a 80 °C. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre AcOEt y HCl 1 N. La capa acuosa obtenida se basificó con NaOH 5 N y se extrajo tres veces con AcOEt. Los extractos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrar, el filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (180 mg, 0,895 mmol).

ESI-MS; m/z: 202[M+H]⁺

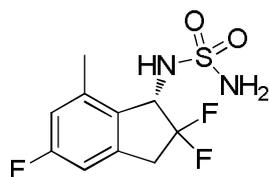
35 (8) **Síntesis de N-(2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de tert-butilo**



40 A una solución del producto del Ejemplo 12-(7) (180 mg, 0,895 mmol) en DCM (10 mL) se añadieron [(*tert*-butoxi)carbonil][4-(dimetiliminio)piridin-1(4*H*)-il]sulfonil]amida (297 mg, 0,984 mmol) y TEA (0,374 mL, 2,68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 65,5 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre AcOEt y HCl 1 N. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (257 mg, 0,676 mmol).

45 ESI-MS; m/z: 403[M+Na]⁺

(9) **Síntesis de N-[(1*S*)-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida**



5 A una solución del producto del Ejemplo 12-(8) (257 mg, 0,676 mmol) en MeOH (4 mL) se añadió HCl 4 N en AcOEt (3,38 mL, 13,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para obtener el compuesto del título (162 mg, 0,578 mmol) como un racemato.

10 La resolución óptica del racemato obtenido (162 mg, 0,578 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IF CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 10% de EtOH en *n*-hexano) para obtener el isómero (*S*) del título (71 mg, 0,253 mmol, 98% de e.e.) como sólidos blancos, que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 30 min.

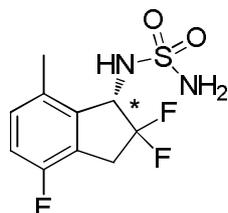
ESI-MS; m/z: 303[M+Na]⁺

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,38-3,64 (m, 1H), 4,79 (dd, J=14,3, 8,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,90-7,03 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,0 Hz, 1H).

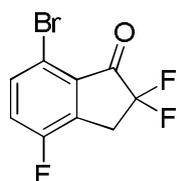
20 Ejemplo 13

Síntesis de N-[(1S*)-2,2,4-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida



25 (1)

Síntesis de 7-bromo-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

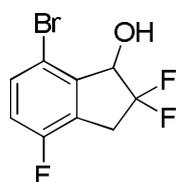


30 El compuesto del título (2,94 g, 11,1 mmol) se obtuvo a partir de 7-bromo-4-fluoro-1-indanona (N.º CAS 881189-73-7, 4,00 g, 17,5 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1-(1) y 1-(2).

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 3,54 (t, J=12,7 Hz, 2H), 7,30 (t, J=8,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J=8,6, 4,3 Hz, 1H).

40 (2) **Síntesis de 7-bromo-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol**

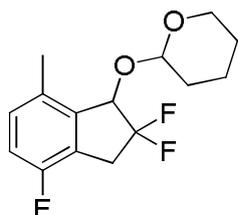


El compuesto del título (1,96 g, 7,32 mmol) se obtuvo a partir del producto obtenido en el Ejemplo 13-(1) (1,94 g, 7,32 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 11-(3).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,51 (dd, J=4,5, 1,8 Hz, 1H), 3,43-6,22 (m, 2H), 5,10 (dd, J=12,1, 4,5 Hz, 1H), 6,98 (t, J=8,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J=8,6, 4,5 Hz, 1H).

(3) **Síntesis de 2-[(2,2,4-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]tetrahidro-2H-pirano**

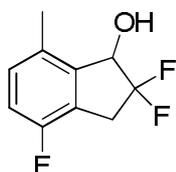


El compuesto del título (2,42 g, 6,92 mmol) se obtuvo como una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereómeros racémicos a partir del producto obtenido en el Ejemplo 13-(2) (1,95 g, 7,30 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 12-(3) y 12-(4).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,51-1,81 (m, 6H), 3,36-3,65 (m, 3H), 4,06-4,20 (m, 1H), 5,05 (d, J=12,1 Hz, 0,5H), 5,11 (s a, 0,5H), 5,17 (d, J=10,5 Hz, 0,5H), 5,23-5,25 (m, 0,5H), 6,95 (td, J=8,6, 6,1 Hz, 1H), 7,43 (dt, J=8,6, 4,3 Hz, 1H).

(4) **Síntesis de 2,2,4-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol**

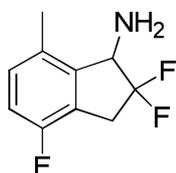


El compuesto del título (321 mg, 1,59 mmol) se obtuvo a partir del producto obtenido en el Ejemplo 13-(3) (800 mg, 2,28 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 12-(5).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,55 (dd, J=6,2, 2,7 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 3,33-3,55 (m, 2H), 5,07-5,12 (m, 1H), 6,95 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,0, 4,5 Hz, 1H).

(5) **Síntesis de 2,2,4-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina**

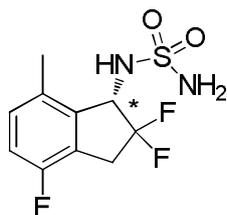


El compuesto del título (85 mg, 0,422 mmol) se obtuvo a partir del producto obtenido en el Ejemplo 13-(4) (321 mg, 1,59 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 12-(6) y 12-(7).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,43 (s a, 2H), 2,40 (s, 3H), 3,31-3,51 (m, 2H), 4,38 (d, J=14,4 Hz, 1H), 6,90 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, J=8,4, 4,9 Hz, 1H).

(6) **Síntesis de N-[(1S*)-2,2,4-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida**



A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 13-(5) (85 mg, 0,422 mmol) en DCM (4 mL) se añadieron TEA (177 μ L, 1,27 mmol) y cloruro de sulfamoilo (4 mL, solución 0,159 M en DCM) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrar, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño M, 10 mL/min, gradiente de un 20% a un 50% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (69 mg, 0,246 mmol).

ESI-MS; m/z: 303[M+Na]⁺

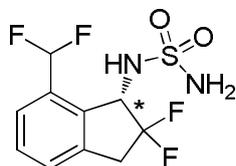
La resolución óptica del racemato obtenido (48 mg, 0,171 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IC CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 10% de EtOH en *n*-hexano) para obtener el enantiómero del título (8 mg, 0,029 mmol, 99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 3,20-3,31 (m, 1H), 3,38-3,64 (m, 1H), 4,79 (dd, J=14,3, 8,8 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,90-7,03 (m, 2H), 7,51 (d, J=9,0 Hz, 1H).

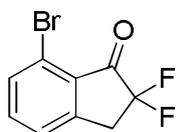
Ejemplo 14

Síntesis de N-(1S*)-7-(difluorometil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida



(1)

Síntesis de 7-bromo-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona

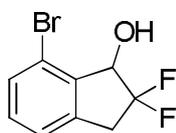


El compuesto del título (1,96 g, 7,95 mmol) se obtuvo a partir de 7-bromo-1-indanona (N.º CAS 125114-77-4, 2,00 g, 9,48 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1-(1) y 1-(2).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 3,53 (t, J=12,9 Hz, 2H), 7,43 (d, J=7,8 Hz, 1H), 7,55 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,65 (t, J=7,8 Hz, 1H).

(2) Síntesis de 7-bromo-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol

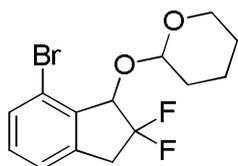


El compuesto del título (1,98 g, 7,95 mmol) se obtuvo a partir del producto obtenido en el Ejemplo 14-(1) (1,96 g, 7,95 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 11-(3).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 2,46 (dd, $J=4,5$, 1,8 Hz, 1H), 3,39 (td, $J=16,9$, 3,3 Hz, 1H), 3,56-3,66 (m, 1H), 5,11 (dd, $J=12,3$, 4,5 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,46 (dd, $J=6,6$, 1,6 Hz, 1H).

(3) **Síntesis de 2-[(7-bromo-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]tetrahidro-2H-pirano**

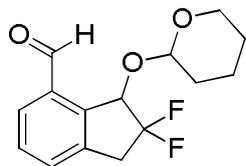


El compuesto del título (2,53 g, 7,60 mmol) se obtuvo como una mezcla aproximadamente 1:1 de diastereómeros racémicos a partir del producto obtenido en el Ejemplo 14-(2) (1,98 g, 7,95 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 12-(3).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 1,50-1,84 (m, 6H), 3,26-3,39 (m, 1H), 3,53-3,68 (m, 2H), 4,07-4,23 (m, 1H), 5,04-5,25 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,45 (t, $J=5,7$ Hz, 1H).

(4) **Síntesis de 2,2-difluoro-3-[(tetrahidro-2H-pirano-2-il)oxi]-2,3-dihidro-1H-inden-4-carbaldehído**

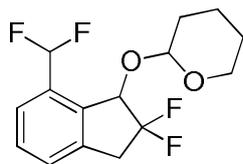


El producto obtenido en el Ejemplo 14-(3) (2,00 g, 6,00 mmol) se disolvió en THF (30 mL) y la solución se enfrió en un baño de hielo-EtOH. Se añadió *n*-butillitio (2,68 mL, 2,69 M en hexano) gota a gota y la mezcla se agitó durante 20 minutos con enfriamiento. A continuación, se añadió DMF (0,70 mL, 9,00 mmol) a la mezcla de reacción y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Tras filtrar, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño L, 20 mL/min, gradiente de un 5% a un 33% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (1,09 g, 3,86 mmol) como una mezcla 1:1 de diastereómeros racémicos.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3)

δ (ppm): 1,49-1,85 (m, 6H), 3,28-3,41 (m, 1H), 3,51-3,65 (m, 2H), 3,87-4,10 (m, 1H), 5,02-5,04 (m, 1H), 5,51 (dd, $J=11,7$, 2,0 Hz, 0,5H), 5,71 (dd, $J=11,1$, 1,8 Hz, 0,5H), 7,47-7,56 (m, 2H), 7,80-7,88 (m, 1H), 10,19 (s, 0,5H), 10,48 (s, 0,5H).

(5) **Síntesis de 2-[(7-difluorometil-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)oxi]tetrahidro-2H-pirano**



A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 14-(4) (1,09 g, 3,87 mmol) en DCM (19 mL) se añadieron BAST (2,14 mL, 11,6 mmol) y agua (6,96 μL , 0,386 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente.

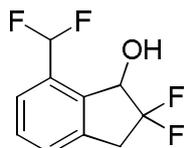
Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4 anhidro. Tras filtrar, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño L, 20 mL/min, gradiente de un 5% a un 25% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (747 mg, 2,46 mmol) como una mezcla 1:1 de diastereómeros racémicos.

5 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,48-1,97 (m, 6H), 3,17-3,75 (m, 3H), 3,95-4,18 (m, 1H), 4,95 (s a, 1H), 5,23-5,28 (m, 0,5H), 5,42 (d, J=10,9 Hz, 0,5H), 6,79-7,28 (m, 1H), 7,34-7,61 (m, 3H).

10 (6) **Síntesis de 7-(difluorometil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol**

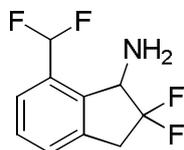


15 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 14-(5) (747 mg, 2,46 mmol) en MeOH (12 mL) se añadió PPTS (61,7 mg, 0,245 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60 °C y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. Tras filtrar, el filtrado se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño M, 10 mL/min, gradiente de un 5% a un 67% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (459 mg, 2,09 mmol).

20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

25 δ (ppm): 2,47 (dd, J=6,0, 2,9 Hz, 1H), 3,33-3,59 (m, 2H), 5,34 (dt, J=11,5, 6,0 Hz, 1H), 7,04 (t, J=55,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=7,6, 0,8 Hz, 1H), 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,6 Hz, 1H).

(7) **Síntesis de 7-(difluorometil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina**



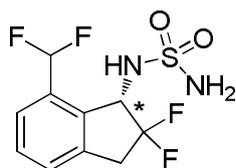
30 El compuesto del título (85 mg, 0,388 mmol) se obtuvo a partir del producto obtenido en el Ejemplo 14-(6) (160 mg, 0,727 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 12-(6) y 12-(7).

35 ESI-MS; m/z: 200[M+H]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

40 δ (ppm): 1,56 (s a, 2H), 3,29-3,54 (m, 2H), 4,62 (dd, J=12,7, 6,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,36 (t, J=56,0 Hz, 1H), 7,39 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J=8,0 Hz, 1H).

(8) **Síntesis de N-[(1S*)-7-(difluorometil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida**



45 El compuesto del título (30 mg, 0,176 mmol) se obtuvo como un racemato a partir del producto obtenido en el Ejemplo 14-(7) (85 mg, 0,388 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo de 1-(4) y 1-(5).

ESI-MS; m/z: 321[M+Na]⁺

50 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

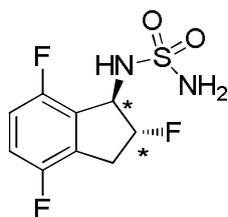
δ (ppm): 3,37-3,62 (m, 2H), 5,01-5,07 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,29 (t, J=55,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J=9,4 Hz, 1H).

5 La resolución óptica del racemato obtenido (30 mg, 0,176 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IA CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 15% de EtOH en *n*-hexano) para obtener el enantiómero del título (8 mg, 0,101 mmol, 99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar.

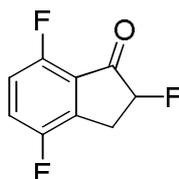
10 Como resultado del análisis mediante IA CHIRALPAK™ de DAICEL (4,6 mm de D.I. x 150 mm, 1 mL/min, 15% de EtOH en *n*-hexano), el isómero óptico presentó un tiempo de retención de 12 min.

Ejemplo 15

Síntesis de *N*-[(1*R,2*R**)-2,4,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida**



(1) **Síntesis de 2,4,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona**



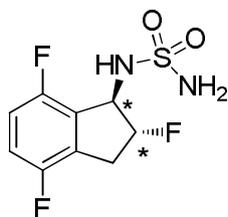
25 Se añadió Selectfluor™ (11,7 g, 33,0 mmol) a una solución de 4,7-difluoro-1-indanona (N.º CAS 130408-16-1, 5,04 g, 30,0 mmol) en MeOH (100 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadió HCl 5 N (5 mL) a la mezcla y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Tras concentrar la mezcla de reacción al vacío, el residuo se repartió entre AcOEt y NaHCO₃ acuoso saturado.

La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y el disolvente se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (5,56 g, 29,9 mmol).

30 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 3,11-3,26 (m, 1 H), 3,62-3,73 (m, 1 H), 5,23 (ddd, J=50,4, 7,8, 4,1 Hz, 1H), 7,03-7,09 (m, 1 H), 7,32-7,37 (m, 1H).

35 (2) **Síntesis de *N*-[(1*R**,2*R**)-2,4,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida**



45 Se añadieron acetato de amonio (7,71 g, 100 mmol) y MgSO₄ (12,0 g, 100 mmol) a una solución del compuesto (931 mg, 5,00 mmol) obtenido en el Ejemplo 15-(1) en isopropanol (30 mL) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (943 mg, 15,0 mmol) a la mezcla de reacción y se calentó a reflujo durante 5 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío.

Se añadieron éter dietílico y HCl 2 N HCl al residuo, y la mezcla se repartió. La capa acuosa se neutralizó con NaOH 2 N y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó

al vacío y el residuo se secó para obtener (1*RS*,2*RS*)-2,4,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina y (1*RS*,2*SR*)-2,4,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina como una mezcla de diastereómeros (170 mg, 0,91 mmol).

5 A una solución de la mezcla de diastereómeros (168 mg, 0,90 mmol) en DCM (10 mL) se añadieron [(*tert*-butoxi)carbonil][4-(dimetiliminio)piridin-1(4*H*)-il]sulfonil]amida (353 mg, 1,17 mmol) y TEA (0,13 mL, 0,90 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y HCl 1 N. A continuación, se separaron las capas, y la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (20%-30%, AcOEt en *n*-heptano) para obtener (1*RS*,2*RS*)-[*N*-(2,4,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de *tert*-butilo] y (1*RS*,2*SR*)-[*N*-(2,4,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de *tert*-butilo] como una mezcla de diastereómeros (190 mg, 0,52 mmol).

15 A una solución de la mezcla de diastereómeros (183 mg, 0,50 mmol) en MeOH (2 mL) se añadió HCl 4 N en AcOEt (2 mL) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se secó para obtener el compuesto del título como una mezcla. La mezcla obtenida se separó mediante HPLC (IA CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 20% de EtOH en *n*-hexano) para obtener el compuesto del título, que de entre los 4 compuestos ópticamente activos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 14 minutos (76 mg, 0,267 mmol; >99% de e.e.).

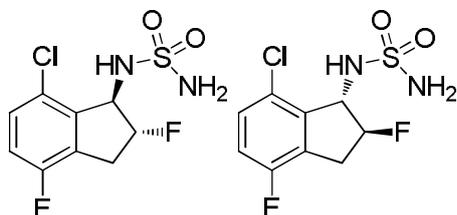
20 ESI-MS *m/z*: 289[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

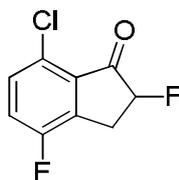
25 δ (ppm): 3,22 (dd, *J*=24,8, 18,0 Hz, 1H), 3,39-3,52 (m, 1H), 4,58 (s a, 1H), 4,73 (s a, 2H), 5,15 (d, *J*=16,6 Hz, 1H), 5,58-5,61 (m, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H).

Ejemplo 16

30 **Síntesis de (-)-*N*-[(1*R**,2*R**)-7-cloro-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida (16a) y (+)-*N*-[(1*R**,2*R**)-7-cloro-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida (16b)**



35 (1) **Síntesis de 7-cloro-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona**

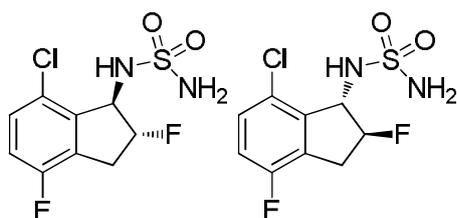


40 El compuesto del título (181 mg, 0,637 mmol) se obtuvo a partir de 7-cloro-4-fluoro-1-indanona (N.º CAS 881190-28-9, 1,85 g, 10,0 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 15-(1).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

45 δ (ppm): 3,09-3,22 (m, 1H), 3,60-3,70 (m, 1H), 5,25 (ddd, *J*=50,8, 8,0, 4,5 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H).

(2) **Síntesis de (-)-*N*-[(1*R**,2*R**)-7-cloro-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida (16a) y (+)-*N*-[(1*R**,2*R**)-7-cloro-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida (16b)**



Se obtuvo una mezcla de 4 isómeros a partir del producto (405 mg, 2,00 mmol) obtenido en el Ejemplo 16-(1) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 15-(2). La mezcla se separó mediante HPLC (IF CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 20% de EtOH en hexano) para obtener la forma (-) del compuesto del título (8,2 mg, 0,029 mmol; >99% de e.e.), que de entre los 4 compuestos ópticamente activos se diluyó en primer lugar con un tiempo de retención de 9 min, y la forma (+) del compuesto del título (8,3 mg, 0,029 mmol; >99% de e.e.), que se diluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 12 min, respectivamente.

Los valores de las propiedades de la forma (-) del compuesto del título son los siguientes.

ESI-MS; m/z 305, 307[M+Na]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,21 (dd, J=25,4, 18,4 Hz, 1H), 3,40-3,56 (m, 1H), 4,73 (s a, 3H), 5,03 (d, J=16,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, J=49,2, 4,7 Hz, 1H), 7,05 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H).

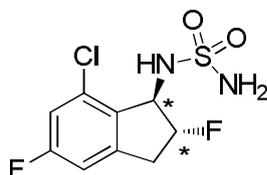
Los valores de las propiedades de la forma (+) del compuesto del título con los mismos que los de la forma (-).

ESI-MS; m/z 305, 307[M+Na]⁺.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,21 (dd, J=25,4, 18,4 Hz, 1H), 3,40-3,56 (m, 1H), 4,73 (s a, 3H), 5,03 (d, J=16,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, J=49,2, 4,7 Hz, 1H), 7,05 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H).

Ejemplo 17

Síntesis de (-)-N-[(1R*,2R*)-7-cloro-2,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]sulfamida



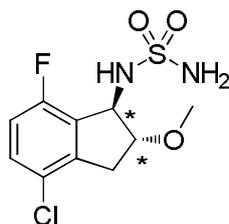
Se obtuvo una mezcla de 4 isómeros (2 diastereómeros racémicos) a partir del producto (1,06 g, 5,23 mmol) obtenido en el Ejemplo 6-(1) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 15-(2). La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Presep™ de WAKO, gel de sílice (HC-N), tamaño 3L, 60 mL/min, 30%-60% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título como un racemato (177 mg, 0,626 mmol). El racemato obtenido (175 mg, 0,619 mmol) se separó por HPLC (IB CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 10% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (-) del compuesto del título (67 mg, 0,237 mmol; 99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 40 min.

ESI-MS; m/z 305 [M+Na]⁺.

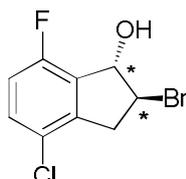
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3,21 (dd, J=25,4, 18,4 Hz, 1H), 3,40-3,56 (m, 1H), 4,73 (s a, 3H), 5,03 (d, J=16,2 Hz, 1H), 5,56 (dd, J=49,2, 4,7 Hz, 1H), 7,05 (t, J=8,4 Hz, 1H), 7,23-7,29 (m, 1H).

Ejemplo 18

Síntesis de (+)-N-[(1R*,2R*)-4-cloro-7-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-yl]sulfamida



(1) **Síntesis de (1RS, 2RS)-2-bromo-4-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol**



5

A una solución de 4-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (N.º CAS 1260018-63-0, 900 mg, 4,88 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió borohidruro sódico (221 mg, 5,85 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron HCl 2 N, AcOEt y agua a la reacción a 0 °C. Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ y a continuación el disolvente se evaporó al vacío. A una solución del residuo en tolueno (50 mL) se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidratado (100 mg, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 20 minutos. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se hizo pasar por gel de sílice NH y se evaporó al vacío. A una solución del residuo en THF (30 mL) y agua (10 mL) se añadió NBS (842 mg, 4,73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadieron AcOEt y salmuera a la mezcla, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó sucesivamente con Na₂S₂O₃ acuoso saturado y salmuera, y después se secó con MgSO₄. El disolvente se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño L, 40 mL/min, gradiente de un 0% a un 40% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (675 mg, 2,54 mmol).

10

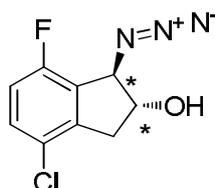
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,43 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,28 (dd, J=17,8, 4,5 Hz, 1H), 3,78 (dd, J=17,8, 6,5 Hz, 1H), 4,41-4,45 (m, 1H), 5,60-5,62 (m, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 7,29 (dd, J=8,8, 4,3 Hz, 1H).

15

20

(2) **Síntesis de (1RS,2RS)-1-azido-4-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol**



A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 18-(1) (675 mg, 2,54 mmol) en THF (10 mL) se añadió hidróxido de potasio (357 mg, 6,36 mmol) a temperatura ambiente. Y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron AcOEt y salmuera a la mezcla, y se separaron las capas. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío. A una solución del residuo en EtOH (12 mL) y agua (4 mL) se añadieron cloruro de amonio (204 mg, 3,81 mmol) y azida sódica (248 mg, 3,81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre AcOEt y salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASH™ de Yamazen, tamaño L, 40 mL/min, gradiente de un 0% a un 40% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (452 mg, 1,99 mmol).

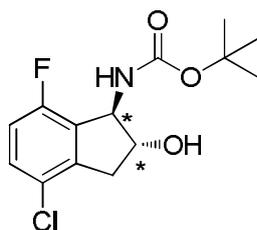
30

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,91 (d, J=17,2, 3,7 Hz, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 4,50-4,53 (m, 1H), 4,98 (d, J=2,9 Hz, 1H), 6,95-6,99 (m, 1H), 7,30 (dd, J=8,6, 4,3 Hz, 1H).

(3) **Síntesis de [(1RS,2RS)-4-cloro-7-fluoro-2-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de *tert*-butilo**

35



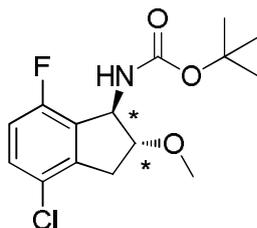
5 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 18-(2) (452 mg, 1,99 mmol) en THF (6 mL) y agua (2 mL) se añadió trifenilfosfina (781 mg, 2,99 mmol) a temperatura ambiente. Y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se añadieron AcOEt y HCl 2 N a la mezcla, y se separaron las capas. La capa acuosa se basificó con hidróxido de sodio 5 N y se extrajo con DCM. El extracto se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío.

10 El residuo se disolvió en MeOH (5 mL) y se añadió Boc₂O (650 mg, 2,99 mmol) a la solución. A continuación, se evaporó el disolvente al vacío.

15 El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASHTM de Yamazen, tamaño L, 40 mL/min, gradiente de un 0% a un 60% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (313 mg, 1,04 mmol).

ESI-MS; m/z: 324[M+Na]⁺

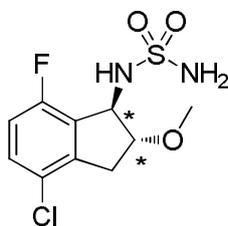
(4) **Síntesis de [(1R,2R)-4-cloro-7-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]carbamato de tert-butilo**



20 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 18-(3) (313 mg, 1,04 mmol) en THF (5 mL) y solución acuosa al 50% de hidróxido de sodio (5 mL) se añadieron cloruro de benciltrietilamonio (23 mg, 0,10 mmol) y yodometano (294 mg, 2,08 mmol) a temperatura ambiente. Y la mezcla de reacción se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente. Se añadieron AcOEt y salmuera a la mezcla, y se separaron las capas. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna HI-FLASHTM de Yamazen, tamaño L, 40 mL/min, gradiente de un 0% a un 40% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (321 mg, 1,02 mmol).

30 ESI-MS; m/z: 338[M+Na]⁺

(5) **Síntesis de (+)-N-[(1R*,2R*)-4-cloro-7-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida**



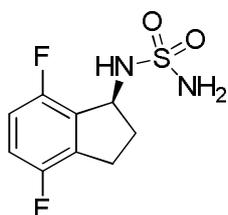
35 Al producto del Ejemplo 18-(4) (321 mg, 1,02 mmol) se añadió HCl 4 N en AcOEt (2 mL) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se disolvió en DCM (5 mL). Se añadieron cloruro de sulfamoilo (235 mg, 2,03 mmol) y TEA (0,425 mL, 3,05 mmol) a 0 °C a la solución, y la mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron AcOEt y HCl 2N a la mezcla de reacción, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro y el disolvente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna de gel de sílice (columna Amino HI-FLASHTM de Yamazen, tamaño L, 40 mL/min, gradiente de un 30% a un 90% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (187 mg, 0,634 mmol) como un racemato.

La resolución óptica del racemato obtenido (187 mg, 0,634 mmol) se llevó a cabo por HPLC (ID CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 10% de EtOH en *n*-hexano) para obtener el isómero (+) del título (50,2 mg, 0,170 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 31 min.

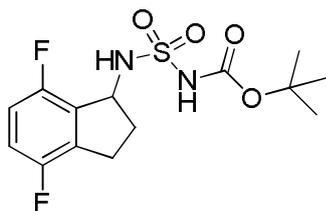
- 5 ESI-MS; m/z: 317[M+Na]⁺
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- 10 δ (ppm): 3,06-3,15 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,89-3,92 (m, 1H), 4,78 (dd, J=15,8, 8,2 Hz, 1H), 5,25 (dd, J=15,8, 6,0 Hz, 1H), 5,87-5,93 (m, 1H), 6,10-6,14 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 1H), 7,91 (dd, J=7,7, 1,9 Hz, 1H).

Ejemplo 19

15 **Síntesis de *N*-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida**



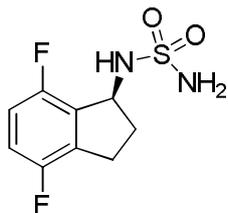
20 (1) **Síntesis de *N*-(4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de *tert*-butilo**



- 25 A una solución de 4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (N.º CAS 625471-13-8, 1,19 g, 11,2 mmol) en DCM (50 mL) se añadieron [(*tert*-butoxi)carbonil][[4-(dimetiliminio)piridin-1(4*H*)-il]sulfonil]amida (3,70 g, 12,3 mmol) y TEA (4,66 mL, 33,5 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 75 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y HCl 1N, y se separaron las capas. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (3,82 g, 11,0 mmol).

- 30 ESI-MS; m/z: 371 [M+Na]⁺
- ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)
- 35 δ (ppm): 1,44 (s, 9H), 2,02 (ddt, J=13,3, 8,8, 4,6, 1H), 2,36-2,45 (m, 1H), 2,81 (ddd, J=15,4, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 3,03 (dt, J=15,4, 7,5 Hz, 1H), 5,00 (td, J=8,0, 4,1 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,13 (td, J=8,5, 3,7 Hz, 1H), 8,20 (d, J=9,4 Hz, 1H), 10,91 (s a, 1H).

(2) **Síntesis de *N*-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida**



- 40 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo 19-(1) (3,81 g, 11,0 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió HCl 4 N en AcOEt (41,1 mL, 165 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se secó para obtener el compuesto del título como una mezcla. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt) para obtener el compuesto del título como un racemato
- 45 (2,24 g, 9,02 mmol).

La resolución óptica del racemato obtenido (900 mg, 3,63 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IA CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 30% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (*S*) del título (380 mg, 1,53 mmol, 99% de e.e.) como sólidos blancos, que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 19 min.

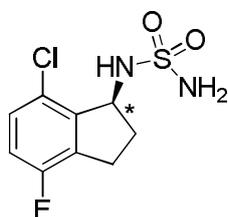
ESI-MS; m/z : 271[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ (ppm): 2,17-2,24 (m, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,80 (ddd, J=16,2, 8,7, 4,2 Hz, 1H), 3,05 (dt, J=16,2, 7,8 Hz, 1H), 4,95 (td, J=8,2, 3,5 Hz, 1H), 6,64 (s a, 2H), 7,00-7,14 (m, 3H).

Ejemplo 20

Síntesis de (-)-*N*-(7-cloro-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida



El compuesto del título (229 mg, 0,87 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de 7-cloro-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (N.º CAS 1337367-67-5, 198 mg, 1,07 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19.

ESI-MS; m/z : 287[M+Na]⁺

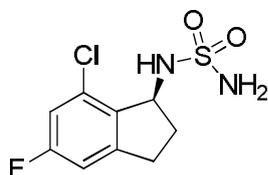
La resolución óptica del racemato obtenido (190 mg, 0,72 mmol) se llevó a cabo por HPLC (AD-H CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 30% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (+) del compuesto del título (73 mg, 0,28 mmol, >99% de e.e.) con un tiempo de retención de 30 min de entre los dos isómeros ópticos.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

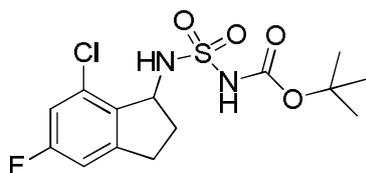
δ (ppm): 2,39-2,55 (m, 2H), 2,96-3,03 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 4,53 (d, J=6,6 Hz, 1H), 4,64 (s a, 2H), 5,06 (td, J=6,6, 2,5 Hz, 1H), 6,97 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, J=8,8, 4,1 Hz, 1H).

Ejemplo 21

Síntesis de *N*-[(1*S*)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida



(1) **Síntesis de *N*-(7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de *tert*-butilo**



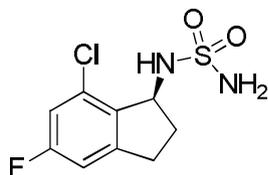
El compuesto del título (200 mg, 0,548 mmol) se obtuvo a partir de 7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (N.º CAS 1337210-62-4, 110 mg, 0,93 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19-(1).

ESI-MS; m/z : 387[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

5 δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 2,26-2,52 (m, 2H), 2,88 (ddd, J=16,5, 8,5, 2,1 Hz, 1H), 3,18 (dt, J=16,5, 8,5 Hz, 1H), 5,00 (d, J=6,3 Hz, 1H), 5,17 (s a, 1H), 6,84-6,93 (m, 1H), 6,93-7,05 (m, 1H).

(2) **Síntesis de *N*-[(1*S*)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida**



10 El compuesto del título (118 mg, 0,446 mmol) se obtuvo como un racemato a partir del producto obtenido en el Ejemplo 21-(1) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19-(2). La resolución óptica del racemato obtenido (60 mg, 0,227 mmol) se llevó a cabo por HPLC (OJ-H CHIRALCEL™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 20% de EtOH en *n*-hexano) para obtener el compuesto del título (26,4 mg, 0,10 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 67 min.

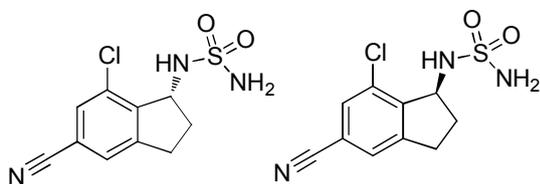
ESI-MS; m/z: 287[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

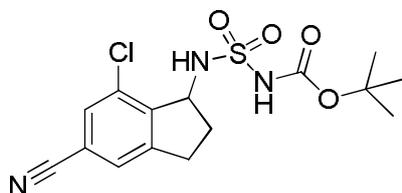
20 δ (ppm): 2,29-2,60 (m, 2H), 2,91 (ddd, J=16,6, 8,5, 2,1 Hz, 1H), 3,18 (dt, J=16,6, 8,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J=5,7 Hz, 1H), 4,63 (s a, 2H), 4,91-5,12 (m, 1H), 6,86-6,93 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H).

Ejemplo 22

25 **Síntesis de (+)-*N*-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida (22a) y (-)-*N*-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida (22b)**



30 (1) **Síntesis de *N*-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de *tert*-butilo**



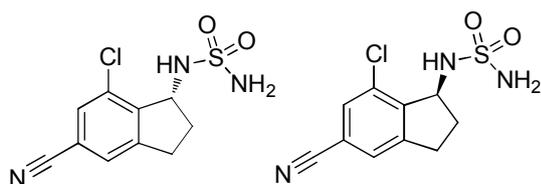
35 El compuesto del título (5,45 g, 14,7 mmol) se obtuvo a partir de 7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (N.º CAS 1337127-29-3, 3,1 g, 16,1 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19-(1).

ESI-MS; m/z: 394[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

40 δ (ppm): 1,42 (s, 9H), 2,03 (ddt, J=13,6, 7,9, 3,0 Hz, 1H), 2,23-2,38 (m, 1H), 2,78-2,90 (m, 1H), 3,12 (dt, J=16,5, 8,4 Hz, 1H), 4,91 (td, J=8,2, 2,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,13 (d, J=8,2 Hz, 1H), 10,96 (s, 1H).

45 (2) **Síntesis de (+)-*N*-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida (22a) y (-)-*N*-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida (22b)**



El compuesto del título (3,50 g, 12,9 mmol) se obtuvo como un racemato a partir del producto obtenido en el Ejemplo 22-(1) (5,40 g, 14,5 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19-(2).

La resolución óptica del racemato obtenido (570 mg, 2,01 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IC CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 30% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (+) del compuesto del título (252 mg, 0,927 mmol, >99% de e.e.) con un tiempo de retención de 26 min y la forma (-) del compuesto del título (251 mg, 0,924 mmol, >99% de e.e.) con un tiempo de retención de 34 min.

Los valores de las propiedades de la forma (+) son los siguientes.

ESI-MS; m/z: 294[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,19-2,34 (m, 2H), 2,77-2,91 (m, 1H), 3,15 (dt, J=16,5, 8,5 Hz, 1H), 4,86 (ddd, J=9,1, 6,0, 3,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,00 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=1,2 Hz, 1H).

Los valores de las propiedades de la forma (-) son los siguientes.

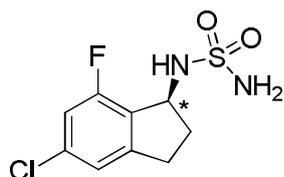
ESI-MS; m/z: 294[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

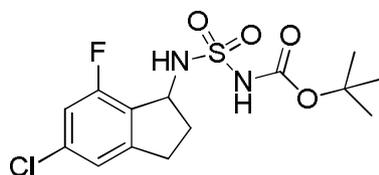
δ (ppm): 2,19-2,34 (m, 2H), 2,77-2,91 (m, 1H), 3,15 (dt, J=16,5, 8,5 Hz, 1H), 4,86 (ddd, J=9,1, 6,0, 3,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,00 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,71 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J=1,2 Hz, 1H).

Ejemplo 23

Síntesis de (-)-N-(5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida



(1) Síntesis de N-(5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoilcarbarnato de *tert*-butilo



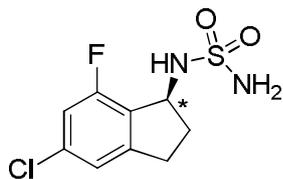
El compuesto del título (176 mg, 0,482 mmol) se obtuvo a partir de 5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (N.º CAS 1337693-39-6, 96 mg, 0,517 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19-(1).

ESI-MS; m/z: 387[M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,49 (s, 9H), 2,26-2,37 (m, 1H), 2,40-2,53 (m, 1H), 2,86 (ddd, J=16,5, 8,6, 3,9 Hz, 1H), 3,12 (dt, J=16,5, 8,6 Hz, 1H), 5,05 (td, J=6,8, 3,2 Hz, 1H), 5,31 (d, J=6,8 Hz, 1H), 6,88-6,97 (m, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,15 (s a, 1H).

(2) Síntesis de (-)-N-(5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida



5 El compuesto del título (114 mg, 0,431 mmol) se obtuvo como un racemato a partir del producto obtenido en el Ejemplo 23-(1) (176 mg, 0,482 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19-(2).

10 La resolución óptica del racemato obtenido (110 mg, 0,416 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IE CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 20% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (-) del compuesto del título (46 mg, 0,174 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 28 min.

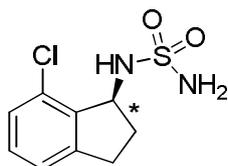
ESI-MS; m/z: 287[M+Na]⁺

15 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

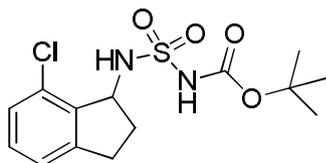
δ (ppm): 2,18-2,39 (m, 1H), 2,46-2,65 (m, 1H), 2,87 (ddd, J=16,6, 8,6, 5,3 Hz, 1H), 3,00-3,18 (m, 1H), 4,64 (s a, 3H), 5,12 (td, J=7,5, 4,3 Hz, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 7,07 (d, J=1,0 Hz, 1H).

20 Ejemplo 24

Síntesis de (+)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida



25 (1) **Síntesis de N-(7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de tert-butilo**



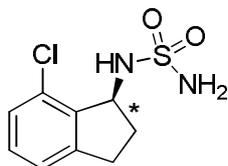
30 El compuesto del título (213 mg, 0,614 mmol) se obtuvo a partir de 7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (N.º CAS 67120-37-0, 203 mg, 1,21 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19-(1).

ESI-MS; m/z: 369[M+Na]⁺

35 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,50 (s, 9H), 2,26-2,38 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,89 (ddd, J=16,4, 8,5, 2,4 Hz, 1H), 3,13-3,25 (m, 1H), 5,01-5,07 (m, 1H), 5,16 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 4H).

40 (2) **Síntesis de (+)-N-(7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida**



El compuesto del título (108 mg, 0,438 mmol) se obtuvo como un racemato a partir del producto obtenido en el Ejemplo 24-(1) (213 mg, 0,614 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19-(2).

La resolución óptica del racemato obtenido (30 mg, 0,122 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IC CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 20% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (+) del compuesto del título (12,1 mg, 0,049 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 34 min.

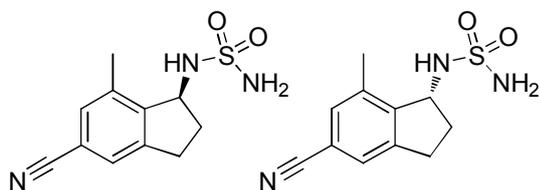
ESI-MS; m/z: 269 [M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,31-2,55 (m, 2H), 2,86-2,98 (m, 1H), 3,19 (dt, J=16,6, 8,5 Hz, 1H), 4,50 (d, J=5,5 Hz, 1H), 4,63 (s a, 2H), 5,06 (td, J=6,6, 2,2 Hz, 1H), 7,16-7,26 (m, 3H).

Ejemplo 25

Síntesis de (+)-N-(5-ciano-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida (25a) y (-)-N-(5-ciano-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida (25b)



El compuesto del título (220 mg, 0,875 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de 5-ciano-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (N.º CAS 1337245-99-4, 0,50 g, 2,90 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19.

La resolución óptica del racemato obtenido (109 mg, 0,432 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IF CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 20% de EtOH en *n*-hexano). Los isómeros obtenidos se analizaron mediante IF CHIRALPAK™ (4,6 mm de D.I. x 150 mm, 1 mL/min, 20% de EtOH en *n*-hexano). Se obtuvieron la forma (+) (46 mg, 0,182 mmol, >99% de e.e.) con un tiempo de retención de 8 min y la forma (-) (44 mg, 0,177 mmol, >99% de e.e.) con un tiempo de retención de 9 min.

Los valores de las propiedades de la forma (+) son los siguientes.

ESI-MS; m/z: 274 [M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ (ppm): 2,14-2,35 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,76 (ddd, J=16,1, 8,3, 3,3 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J=16,1, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 4,77-4,85 (m, 1H), 6,71 (s a, 2H), 6,94 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

Los valores de las propiedades de la forma (-) son los siguientes.

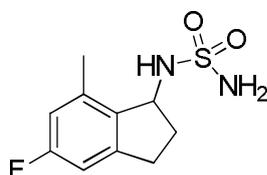
ESI-MS; m/z: 274 [M+Na]⁺

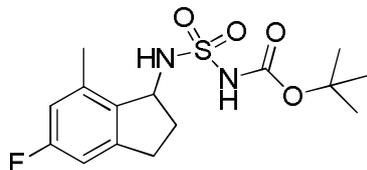
¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆)

δ (ppm): 2,14-2,35 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,76 (ddd, J=16,1, 8,3, 3,3 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J=16,1, 8,3, 8,3 Hz, 1H), 4,77-4,85 (m, 1H), 6,71 (s a, 2H), 6,94 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,53 (s, 1H).

Ejemplo 26

Síntesis de (±)-N-(5-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida



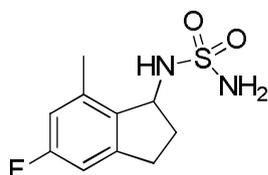
(1) Síntesis de *N*-(5-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de *tert*-butilo

5 El compuesto del título (187 mg, 0,543 mmol) se obtuvo a partir de 5-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (N.º CAS 1337122-58-3, 95 mg, 0,575 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19-(1).

ESI-MS; m/z: 367 [M+Na]⁺

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 1,51 (s, 9H), 2,19-2,47 (m, 5H), 2,82 (ddd, J=16,6, 8,3, 3,2 Hz, 1H), 3,07 (dt, J=16,6, 8,3 Hz, 1H), 4,87-5,10 (m, 2H), 6,67-6,85 (m, 2H), 7,19 (s a, 1H).

(2) Síntesis de (±)-*N*-(5-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida

20 El compuesto del título (9 mg, 0,037 mmol) se obtuvo como un racemato a partir del producto obtenido en el Ejemplo 26-(1) (185 mg, 0,537 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19-(2).

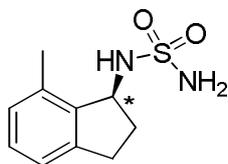
ESI-MS; m/z: 267 [M+Na]⁺

25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,32-2,47 (m, 5H), 2,75-2,90 (m, 1H), 3,08 (dt, J=16,7, 8,4 Hz, 1H), 4,30 (d, J=8,2 Hz, 1H) 4,61 (s a, 2H), 4,89-5,04 (m, 1H), 6,68-6,82 (m, 2H).

Ejemplo 27

30

Síntesis de (+)-*N*-(7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida

35 El compuesto del título (224 mg, 1,91 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de 7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (N.º CAS 168902-78-1, 437 mg, 2,97 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 19.

40 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,33-2,45 (m, 5H), 2,81-2,91 (m, 1H), 3,04-3,16 (m, 1H), 4,29 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,99-5,08 (m, 1H), 7,03 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,20 (t, J=7,4, 1H).

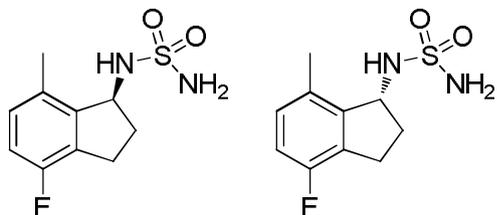
45 La resolución óptica del racemato obtenido (174 mg, 0,769 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IE CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 15% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (+) (67 mg, 0,295 mmol, 99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en primer lugar.

50 Como resultado del análisis del isómero mediante IE CHIRALPAK™ (4,6 mm de D.I. x 150 mm, 1 mL/min, 15% de EtOH en *n*-hexano), la forma (+) tuvo un tiempo de retención de 6 min y el valor de las propiedades de la forma (+) es el siguiente.

ESI-MS; m/z: 249 [M+Na]⁺

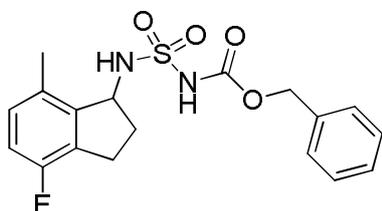
Ejemplo 28

5 **Síntesis de (+)-N-(4-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida (28a) y (-)-N-(4-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida (28b)**



10

(1) **Síntesis de N-(4-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de bencilo**

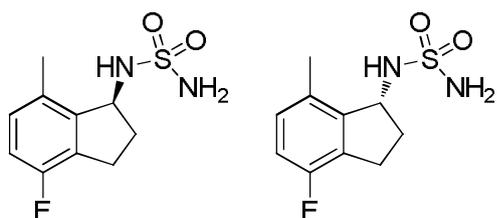


15 El compuesto del título (248 mg, 0,655 mmol) se obtuvo a partir de 4-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (N.º CAS 1337048-34-6, 117 mg, 0,708 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1-(4).

ESI-MS; m/z: 401 [M+Na]⁺20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,05-2,16 (m, 1H), 2,19-2,32 (m, 4H), 2,83 (ddd, J=16,7, 8,7, 3,3 Hz, 1H), 2,87-2,98 (m, 1H), 4,94-5,03 (m, 1H), 5,09-5,15 (m, 1H), 5,17-5,25 (m, 2H), 6,87 (t, J=8,4 Hz, 1H), 6,93-7,00 (m, 1H), 7,35-7,40 (m, 5H).

25 (2) **Síntesis de (+)-N-(4-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida (28a) y (-)-N-(4-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida (28b)**



30 El compuesto del título (144 mg, 0,589 mmol) se obtuvo como un racemato a partir del producto obtenido en el Ejemplo 28-(1) (245 mg, 0,647 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1-(5).

35 La resolución óptica del racemato obtenido (130 mg, 0,532 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IA CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 15% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (-) (28b) (57 mg, 0,233 mmol, >99% de e.e.) con un tiempo de retención de 21 min y la forma (+) (28a) (53 mg, 0,217 mmol, >99% de e.e.) con un tiempo de retención de 25 min.

Los valores de las propiedades de la forma (-) son los siguientes.

40 ESI-MS; m/z: 267 [M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

45 δ (ppm): 2,32-2,48 (m, 5H), 2,94 (dt, J=16,7, 5,9 Hz, 1H), 3,06 (dt, J=16,7, 8,3 Hz, 1H), 4,34 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,62 (s a, 2H), 4,95-5,08 (m, 1H), 6,89 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=8,5, 4,9 Hz, 1H).

Los valores de las propiedades de la forma (+) son los siguientes.

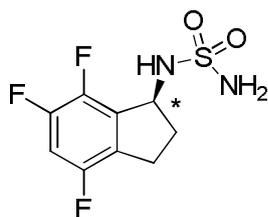
ESI-MS; m/z: 267 [M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,32-2,48 (m, 5H), 2,94 (dt, J=16,7, 5,9 Hz, 1H), 3,06 (dt, J=16,7, 8,3 Hz, 1H), 4,34 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,62 (s a, 2H), 4,95-5,08 (m, 1H), 6,89 (t, J=8,5 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=8,5, 4,9 Hz, 1H).

Ejemplo 29

Síntesis de (-)-N-(4,6,7-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida



El compuesto del título (370 mg, 1,39 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de 4,6,7-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (N.º CAS 1337125-68-4, 1,10 g, 5,90 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1-(4) y 1-(5).

La resolución óptica del racemato obtenido (340 mg, 1,28 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IC CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 20% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (-) del compuesto del título (157 mg, 0,590 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en primer lugar con un tiempo de retención de 18 min.

ESI-MS; m/z: 289 [M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,20-2,39 (m, 1H), 2,53-2,76 (m, 1H), 2,80-2,97 (m, 1H), 2,98-3,16 (m, 1H), 4,54-4,83 (m, 3H), 5,13-5,29 (m, 1H), 6,87 (ddd, J=10,0, 7,8, 5,9 Hz, 1H).

Ejemplo 30

Síntesis de (±)-N-(5-cloro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida



Se obtuvo *N*-(5-cloro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de bencilo (196 mg, 0,497 mmol) a partir de 5-cloro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (N.º CAS 1337697-66-1, 121 mg, 0,666 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1-(4).

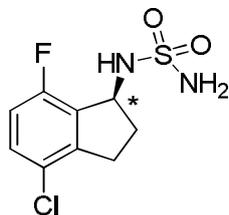
El compuesto del título (71 mg, 0,272 mmol) se obtuvo como un racemato a partir de *N*-(5-cloro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de bencilo (168 mg, 0,425 mmol) mediante un método similar al que se ha descrito en el Ejemplo 1-(5).

ESI-MS; m/z: 283 [M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

δ (ppm): 2,34-2,46 (m, 5H), 2,84 (ddd, J=16,5, 7,3, 4,3 Hz, 1H), 3,08 (ddd, J=16,5, 8,4, 8,4, 1H), 4,25 (d, J=7,8 Hz, 1H), 4,56 (s a, 2H), 4,94-5,04 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,08 (s, 1H).

Ejemplo 31

Síntesis de (-)-N-(4-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida

5

10 A una solución de 4-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina (N.º CAS 1337690-24-0, 371 mg, 2,00 mmol) y TEA (0,697 mL, 5,00 mmol) en DCM (10 mL) se añadió cloruro de sulfamoilo (462 mg, 4,00 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron AcOEt y agua a la mezcla de reacción, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de un 20% a un 33% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (165 mg, 0,623 mmol) como un racemato.

15 La resolución óptica del racemato obtenido (139 mg, 0,525 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IA CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 25% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (-) del compuesto del título (52 mg, 0,196 mmol, >99% de e.e.), que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 22 min.

20 ESI-MS; m/z: 287, 289 [M+Na]⁺

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃)

25 δ (ppm): 2,26-2,34 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,88-2,96 (m, 1H), 3,08-3,16 (m, 1H), 4,63 (s a, 2H), 4,66 (s a, 1H), 5,19-5,24 (m, 1H), 6,90 (t, J=8,8 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 1H).

(Ejemplo de referencia 1)

Análisis cristalográfico de rayos X de N-[(1S)-2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida

30 Los sólidos blancos obtenidos en el Ejemplo 1-(5) se disolvieron en MeOH y tolueno, y se recrystalizaron mediante un método de evaporación del disolvente.

Se realizó un análisis de difracción de rayos X utilizando el monocristal obtenido.

35 Los resultados de la recopilación de datos y el análisis cristalográfico se resumen en la Tabla 1, y las coordenadas atómicas se muestran en la Tabla 2. La configuración absoluta del compuesto del título se especificó a partir de tales resultados.

[Tabla 1]

Temperatura	100 K
Longitud de onda	0,7107 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, I2
Parámetros de red	a = 12,975 (7) Å
	b = 4,963 (3) Å
	c = 33,74 (2) Å
	β = 98,15 (2)°
Volumen	2151 (2) Å ³
valor de Z, densidad calculada	8, 1,755 g/cm ³
Dimensiones del cristal	0,20 × 0,10 × 0,10 mm
Número total de reflexiones/ número de reflexiones únicas	7908/4056 [R _{int} =0,0412]
Integridad	70,1%
Solución estructural	Métodos directos (SHELX97)
Ajuste	Mínimos cuadrados de la matriz completa en F ²
Reflexión/parámetro	4056/341
Indicador de la bondad del ajuste	1,066
Factor R (todos los datos)	0,0398

Factor R ($l > 2\sigma(l)$)	0,0389
Parámetro de Flack	-0,12 (8)
Picos máximo y mínimo del mapa de diferencias de Fourier final	0,52 y -0,47 e/Å ³

Tabla 2]

Átomo	x	y	z	B (eq)
S1	0,66860(5)	1,1453(2)	0,04848(2)	0,523(13)
S2	0,33982(5)	-0,3815(2)	0,08182(2)	0,534(13)
F1	0,9462(2)	1,1782(6)	0,03401(6)	2,55(5)
F2	0,8837(2)	0,7746(5)	0,02197(5)	1,94(4)
F3	1,0477(2)	0,1913(5)	0,18786(5)	1,72(4)
F4	0,76903(13)	0,7856(5)	0,15680(5)	1,45(4)
F5	0,2629(2)	-0,4533(5)	0,18975(6)	1,63(4)
F6	0,22095(13)	-0,0561(5)	0,16562(6)	1,79(4)
F7	0,6409(2)	0,5667(5)	0,24296(7)	3,28(6)
F8	0,5767(2)	0,0236(5)	0,12874(6)	1,73(4)
O1	0,6856(2)	1,3908(5)	0,07134(6)	0,87(4)
O2	0,5685(2)	1,0201(5)	0,04407(6)	0,83(4)
O3	0,2877(2)	-0,6171(5)	0,09423(6)	1,04(4)
O4	0,2906(2)	-0,2444(5)	0,04672(6)	1,01(4)
N1	0,7474(2)	0,9234(6)	0,06963(7)	0,63(4)
N2	0,6931(3)	1,2225(7)	0,00419(8)	1,42(6)
N3	0,3529(2)	-0,1541(6)	0,11579(7)	0,89(5)
N4	0,4581(2)	-0,4747(7)	0,08027(8)	1,04(5)
C1	0,8556(2)	0,9751(7)	0,08358(8)	0,71(5)
C2	0,9295(3)	0,9382(8)	0,05181(9)	1,30(6)
C3	1,0297(3)	0,8054(8)	0,07165(9)	1,22(6)
C4	0,9960(2)	0,6698(7)	0,10748(8)	0,79(5)
C5	1,0477(2)	0,4717(7)	0,13193(9)	0,93(6)
C6	1,0004(3)	0,3878(7)	0,16354(9)	1,02(6)
C7	0,9074(3)	0,4818(8)	0,17276(9)	1,16(6)
C8	0,8589(2)	0,6795(8)	0,14792(9)	1,09(6)
C9	0,9001(2)	0,7762(7)	0,11510(9)	0,71(5)
C10	0,3896(2)	-0,2109(7)	0,15757(8)	0,59(5)
C11	0,3017(3)	-0,2051(7)	0,18443(9)	0,95(5)
C12	0,3446(3)	-0,0697(8)	0,22358(10)	1,41(6)
C13	0,4388(3)	0,0810(6)	0,21379(9)	0,82(5)
C14	0,4979(3)	0,2722(8)	0,23671(9)	1,49(6)
C15	0,5824(3)	0,3787(8)	0,22139(11)	1,97(7)
C16	0,6111(3)	0,3013(8)	0,18533(11)	1,76(7)
C17	0,5503(3)	0,1041(7)	0,16364(9)	1,03(6)
C18	0,4642(2)	-0,0010(7)	0,17711(8)	0,82(5)
H1	0,8635	1,1616	0,0948	0,85
H2A	1,0846	0,9410	0,0798	1,47
H3B	1,0558	0,6726	0,0536	1,47
H4	1,1123	0,3988	0,1269	1,11
H5	0,8778	0,4147	0,1950	1,39
H6	0,7232	0,7605	0,0729	0,75
H7	0,7480	1,3235	0,0061	1,17
H8	0,6988	1,0969	-0,0114	1,91
H9	0,4243	-0,3912	0,1598	0,71
H10A	0,3645	-0,2047	0,2449	1,69
H11B	0,2929	0,0555	0,2324	1,69
H12	0,4811	0,3279	0,2620	1,78
H13	0,6696	0,3786	0,1756	2,11
H14	0,3371	0,0132	0,1088	1,07
H15	0,4673	-0,6088	0,0648	2,80
H16	0,4954	-0,3328	0,0723	2,37

(Ejemplo de referencia 2)

Análisis cristalográfico de rayos X de *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida

Los sólidos blancos obtenidos en el Ejemplo 11-(6) se disolvieron en EtOH y *n*-hexano, y se recrystalizaron con un gradiente de temperatura para obtener microcristales. Los microcristales se disolvieron en Et₂O y se volvieron a recrystalizar mediante un método de evaporación del disolvente.

5 Se realizó un análisis de difracción de rayos X utilizando el monocristal obtenido.

Los resultados de la recopilación de datos y el análisis cristalográfico se resumen en la Tabla 3, y las coordenadas atómicas se muestran en la Tabla 4. La configuración absoluta del compuesto del título se especificó a partir de tales resultados.

10

[Tabla 3]

Temperatura	100 K
Longitud de onda	1,5418 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2 ₁
Parámetros de red	a = 8,6474 (3) Å
	b = 7,6050 (2) Å
	c = 8,7054 (3) Å
	β = 100,345 (3)°
Volumen	563,19 (4) Å ³
valor de Z, densidad calculada	2, 1,546 g/cm ³
Dimensiones del cristal	0,20 × 0,10 × 0,10 mm
Número total de reflexiones/ número de reflexiones únicas	5898/1998 [R _{int} =0,0479]
Integridad	98,7%
Solución estructural	Métodos directos (SHELX97)
Ajuste	Mínimos cuadrados de la matriz completa en F ²
Reflexión/parámetro	1998/163
Indicador de la bondad del ajuste	1,128
Factor R (todos los datos)	0,0530
Factor R (I > 2σ (I))	0,0481
Parámetro de Flack	0,02 (4)
Picos máximo y mínimo del mapa de diferencias de Fourier final	0,34 y -1,02 e/Å ³

[Tabla 4]

Átomo	x	y	z	B (eq)
S1	0,1572(1)	0,4621(1)	0,5199(1)	1,79(3)
F2	0,0744(3)	0,5656(4)	0,8851(3)	2,63(6)
F3	0,0241(3)	0,2859(4)	0,8642(3)	2,62(6)
O5	0,1999(4)	0,2897(4)	0,4775(4)	2,20(6)
O18	0,1789(4)	0,6092(4)	0,4240(4)	2,46(6)
N6	0,2664(4)	0,5054(4)	0,6876(4)	1,61(6)
N7	-0,0242(5)	0,4536(7)	0,5286(4)	2,14(7)
C8	0,1416(6)	0,4043(6)	0,9110(5)	1,97(8)
C9	0,2761(5)	0,3829(5)	0,8175(5)	1,47(7)
C10	0,4217(5)	0,4048(6)	0,9402(5)	1,66(7)
C11	0,5787(5)	0,4130(6)	0,9159(5)	2,10(8)
C12	0,6927(6)	0,4239(6)	1,0487(6)	2,58(9)
C13	0,6581(6)	0,4274(6)	1,1999(6)	2,64(9)
C14	0,5028(6)	0,4174(6)	1,2212(5)	2,44(9)
C15	0,3858(6)	0,4041(6)	1,0885(5)	1,98(8)
C16	0,2115(5)	0,3830(7)	1,0839(5)	2,29(9)
C17	0,6204(6)	0,4078(8)	0,7548(6)	3,0(1)
H4	-0,067(5)	0,377(7)	0,559(5)	0,0(8)
H6	0,3203	0,6041	0,7001	1,93
H9	0,2736	0,2601	0,7759	1,76
H12	0,7997	0,4293	1,0370	3,10
H13	0,7406	0,4365	1,2877	3,16
H14	0,4771	0,4196	1,3228	2,93
H16A	0,1713	0,4745	1,1475	2,75
H16B	0,1871	0,2656	1,1225	2,75
H17A	0,7336	0,3880	0,7636	3,64
H17B	0,5920	0,5200	0,7018	3,64
H17C	0,5626	0,3122	0,6945	3,64

H19	-0,070(8)	0,55(1)	0,551(9)	4(2)
-----	-----------	---------	----------	------

(Ejemplo de referencia 3)

Análisis cristalográfico de rayos X de N-[(1S)-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]sulfamida

- 5 Los sólidos blancos obtenidos en el Ejemplo 12-(9) se disolvieron en EtOH y se recrystalizaron mediante un método de difusión de vapor utilizando tolueno como solución de reserva.

Se realizó un análisis de difracción de rayos X utilizando el monocristal obtenido al igual que en los casos anteriores.

- 10 Los resultados de la recopilación de datos y el análisis cristalográfico se resumen en la Tabla 5, y las coordenadas atómicas se muestran en la Tabla 6. La configuración absoluta del compuesto del título se especificó a partir de tales resultados.

[Tabla 5]

Temperatura	100 K
Longitud de onda	0,7107 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2 ₁
Parámetros de red	a = 4,708 (7) Å
	b = 7,495 (11) Å
	c = 15,66 (3) Å
	β = 90,926 (3)°
Volumen	553 (2) Å ³
valor de Z, densidad calculada	2, 1,684 g/cm ³
Dimensiones del cristal	0,20 × 0,20 × 0,02 mm
Número total de reflexiones/ número de reflexiones únicas	6974/2195 [R _{int} =0,1065]
Integridad	77,4%
Solución estructural	Métodos directos (SHELX97)
Ajuste	Mínimos cuadrados de la matriz completa en F ²
Reflexión/parámetro	2195/172
Indicador de la bondad del ajuste	1,132
Factor R (todos los datos)	0,0914
Factor R (I > 2σ (I))	0,0692
Parámetro de Flack	0,0 (3)
Picos máximo y mínimo del mapa de diferencias de Fourier final	0,71 y -0,71 e/Å ³

15 [Tabla 6]

Átomo	x	y	z	B (eq)
S1	1,2336(3)	0,2417(3)	0,09702(9)	1,89(3)
F1	1,0091(8)	0,0964(5)	0,2896(3)	2,14(7)
F2	1,4190(8)	0,1968(6)	0,3304(3)	2,33(8)
F3	0,3417(8)	0,8204(6)	0,4194(3)	2,60(8)
O1	1,0577(10)	0,1451(7)	0,0386(3)	2,31(9)
O2	1,4639(10)	0,1479(7)	0,1365(3)	2,21(9)
N1	1,0183(11)	0,3243(8)	0,1649(3)	1,79(10)
N2	1,3717(12)	0,4204(9)	0,0564(4)	2,24(11)
C1	1,1199(13)	0,3943(9)	0,2475(4)	1,75(11)
C2	1,1449(12)	0,2475(10)	0,3169(4)	1,80(10)
C3	1,012(2)	0,3159(10)	0,3983(4)	1,94(11)
C4	0,8503(12)	0,4786(9)	0,3690(4)	1,52(11)
C5	0,659(2)	0,5802(9)	0,4157(4)	1,80(11)
C6	0,5365(12)	0,7227(10)	0,3758(4)	1,63(11)
C7	0,6039(13)	0,7793(9)	0,2942(4)	1,97(12)
C8	0,7994(12)	0,6798(9)	0,2484(4)	1,65(11)
C9	0,916(2)	0,5260(9)	0,2861(4)	1,73(11)
C10	0,8837(13)	0,7403(11)	0,1616(4)	2,09(11)
H1	1,3090	0,4527	0,2402	2,10
H2A	0,8836	0,2258	0,4229	2,32
H3B	1,1601	0,3476	0,4414	2,32
H4	0,6160	0,5510	0,4731	2,16
H5	0,5189	0,8832	0,2702	2,36

H6B	1,0913	0,7399	0,1579	2,51
H7C	0,8122	0,8614	0,1515	2,51
H8A	0,8030	0,6593	0,1185	2,51
H9	0,8355	0,3277	0,1523	2,15
H10	1,53(2)	0,404(12)	0,022(6)	4(2)
H11	1,23(3)	0,49(2)	0,008(8)	7(3)

(Ejemplo de referencia 4)

Análisis cristalográfico de rayos X de *N*-(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida

- 5 Los sólidos blancos obtenidos en el Ejemplo 19-(2) se disolvieron en etanol y se recristalizaron mediante un método de evaporación del disolvente.

Se realizó un análisis de difracción de rayos X utilizando el monocristal obtenido.

- 10 Los resultados de la recopilación de datos y el análisis cristalográfico se resumen en la Tabla 7, y las coordenadas atómicas se muestran en la Tabla 8. La configuración absoluta del compuesto del título se especificó a partir de tales resultados.

[Tabla 7]

Temperatura	300 K
Longitud de onda	1,5418 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2 ₁
Parámetros de red	a = 5,0695(2) Å
	b = 6,7428(3) Å
	c = 15,4808(6) Å
	β = 94,627(2)°
Volumen	527,45(4) Å ³
valor de Z, densidad calculada	2, 1,557 g/cm ³
Dimensiones del cristal	0,30 × 0,10 × 0,10 mm
Número total de reflexiones/ número de reflexiones únicas	3813/1751 [R _{int} =0,1215]
Integridad	96,7%
Solución estructural	Métodos directos (SIR92)
Ajuste	Mínimos cuadrados de la matriz completa en F ²
Reflexión/parámetro	1751/145
Indicador de la bondad del ajuste	0,888
Factor R (todos los datos)	0,1244
Factor R (I > 2σ (I))	0,0781
Parámetro de Flack	0,00(6)
Picos máximo y mínimo del mapa de diferencias de Fourier final	0,35 y -0,50 e/Å ³

15 [Tabla 8]

Átomo	x	y	z	B (eq)
S1	0,2094(4)	-0,2021(4)	0,4051(2)	5,37(6)
F7	0,334(2)	-0,277(1)	0,1446(5)	10,6(2)
F17	0,963(2)	0,356(2)	0,1157(5)	13,3(3)
O2	0,348(2)	-0,360(1)	0,4543(4)	6,9(2)
O5	-0,046(1)	-0,253(1)	0,3600(4)	6,4(2)
N4	0,145(2)	-0,012(2)	0,4661(5)	6,5(2)
N6	0,406(2)	-0,123(2)	0,3401(4)	5,7(2)
C8	0,651(2)	0,189(2)	0,1922(6)	6,5(3)
C9	0,337(2)	0,040(2)	0,2791(6)	6,1(2)
C10	0,489(2)	0,026(2)	0,1994(6)	5,8(2)
C11	0,805(2)	0,198(2)	0,1230(7)	7,5(3)
C12	0,495(3)	-0,122(2)	0,1378(7)	6,9(3)
C13	0,804(3)	0,054(3)	0,0622(7)	8,4(3)
C14	0,414(3)	0,254(2)	0,3148(7)	9,8(4)
C15	0,645(3)	-0,111(2)	0,0695(7)	7,5(3)
C16	0,624(3)	0,331(2)	0,2651(8)	9,8(4)
H6	0,5601	-0,1764	0,3401	6,86
H9	0,1472	0,0357	0,2618	7,32
H13	0,9096	0,0657	0,0159	10,08

H14A	0,2609	0,3403	0,3086	11,74
H14B	0,4746	0,2462	0,3758	11,74
H15	0,6406	-0,2121	0,0285	8,96
H16A	0,7888	0,3398	0,3013	11,79
H16B	0,5781	0,4619	0,2428	11,79

Ejemplos de pruebas farmacológicas

Los presentes inventores realizaron las siguientes pruebas para confirmar la actividad farmacológica de los compuestos.

5

Estas pruebas se utilizan para evaluar el efector inhibitor de un compuesto frente a los ataques convulsivos.

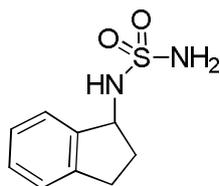
El modelo de activación propagada es un modelo de epilepsia que se asemeja mucho a la patología humana y muestra una buena predictibilidad de la eficacia clínica en los seres humanos. Además, el nivel de efectos neurotóxicos se evaluó midiendo las disfunciones motoras/la coordinación en la prueba del cilindro giratorio (*rotarod*).

10

El siguiente compuesto se ha descrito en la referencia 1 de la bibliografía de patentes (Ejemplo 4), la referencia 2 de la bibliografía de patentes (Ejemplo 5b) y la referencia 2 de la bibliografía no relacionada con patentes (Compuesto 17).

15

Los presentes inventores lo prepararon de acuerdo con el procedimiento de preparación de la referencia 1 de la bibliografía de patentes y se empleó como compuesto de referencia.



20

(Ejemplo de prueba 1)

Modelo de activación propagada en la córnea de ratones

25

Se estimularon ratones C57Bl/6 macho dos veces al día durante 10 días. Se aplicó estimulación eléctrica con intensidades de corriente de 4,0 mA y una duración de 3 s (frecuencia de pulso de 50 Hz) mediante electrodos de cobre empapados en solución salina colocados en la córnea.

30

Se clasificó la intensidad de los ataques de acuerdo con un sistema de puntaje modificado de la escala de Racine (*Clin. Neurophysiol.* 1972:32:281-294): Puntaje 1, clono facial leve y parpadeo; 2, clono facial pronunciado, cabeceo y masticación; 3, clono en las extremidades anteriores unilateral o alternante; 4, clono en las extremidades anteriores bilateral con erguimiento sobre las patas traseras y caídas; 5, clono en las extremidades anteriores bilateral con erguimiento sobre las patas traseras y caídas; 6, extensión tónica de las extremidades anteriores y/o posteriores. Se utilizaron para evaluación los animales sometidos a una activación propagada total con un puntaje de intensidad 4 o superior.

35

Se disolvieron los compuestos de prueba en el vehículo (0,45% de metilcelulosa/4,5% de cremofor/10% de DMSO) y a continuación se administraron a los ratones por vía oral (p.o.) o intraperitoneal (i.p.). Se administró el vehículo por vía oral como control.

40

Se aplicó estimulación eléctrica 1 hora después de la administración p.o. o 20 minutos después de la administración i.p. Los parámetros de estimulación fueron los mismos durante el proceso de activación propagada. Tras la estimulación eléctrica, se registró la intensidad de los ataques durante 30 segundos de acuerdo con la escala de Racine.

45

Se utilizaron de cuatro a diez animales para calcular el promedio del puntaje de la intensidad de los ataques para cada dosis. Para un compuesto efectivo, una reducción del puntaje de la intensidad de los ataques menor o igual a 2 se consideró efectiva, y se calculó la dosis efectiva (DE₅₀) con la que el 50% de los animales empleados en la prueba mostraron efectividad.

50

Los resultados de la eficacia anticonvulsiva se muestran en la Tabla 9. Los compuestos de prueba presentaron una mayor eficacia anticonvulsiva que el compuesto de referencia.

55 [Tabla 9]

N.º de compuesto	Puntaje de la intensidad de los ataques (promedio)			(vía)
	dosis	dosis	dosis	
	10 mg/kg	25 mg/kg	50 mg/kg	
Compuesto de referencia	4,67	3,17	1,33	p.o.
1	2	0	0	p.o.
2	4	0	0	p.o.
3	1,5	0	NE	p.o.
4	NE	0	0	p.o.
5 (referencia)	2	0	NE	p.o.
6	1	0	0,25	p.o.
7	3,5	0,25	NE	i.p
8	3	0	NE	i.p
9	NE	0	0	p.o.
10	0	0	NE	p.o.
11	0,5	0	NE	p.o.
12	0	0	NE	p.o.
13	0	NE	NE	p.o.
14	NE	0	NE	p.o.
15	3	0	NE	p.o.
16a	NE	0	NE	p.o.
16b	3,75	0,5	NE	p.o.
17	2	0	0	p.o.
18	2	0	NE	p.o.
19	2	0	NE	p.o.
20	3,25	0	NE	i.p
21	4,25	2	NE	i.p
22a	3	0,25	NE	p.o.
22b	3	0	NE	p.o.
23	4,25	0	NE	p.o.
24	3	0	NE	p.o.
25a	1,75	0	NE	p.o.
25b	1	0	NE	p.o.
26	4,25	0	NE	p.o.
27	3	0	NE	p.o.
28a	4	0	NE	p.o.
28b	3,75	0	NE	p.o.
29	3,5	0,83	0	p.o.
30	4,25	0,25	NE	p.o.
31	1,5	0	NE	p.o.

NE: No evaluado

(Ejemplo de prueba 2)

5 Modelo de activación propagada en la amígdala de ratas

10 Se utilizaron ratas Wistar Kyoto macho (Charles River Japón) para el experimento. Para implantar los electrodos de activación propagada, se anestesiaron ratas con pentobarbital (65 mg/kg i.p.), y se implantó un electrodo tripolar en el hemisferio derecho dirigido a la amígdala basolateral utilizando las coordenadas derivadas del atlas de Paxinos y Watson. Se inició la estimulación eléctrica de la amígdala después de un período de recuperación de una semana poscirugía. A partir del día siguiente, la amígdala se sometió a estimulaciones de corriente constantes (500 μ A, 1

ms, pulsos de onda cuadrada monofásicos, 50/s durante 1 s) en intervalos de 1 día hasta que se indujeron al menos 3 ataques por activación propagada consecutivos (estadio 5; intensidad del ataque clasificada según Racine).

Se midió el umbral para la inducción de posdescargas en la amígdala (ADT, por sus siglas en inglés), es decir, picos epileptiformes en el electroencefalograma (EEG), para determinar la potencia anticonvulsiva de los compuestos. En las ratas sometidas a una activación propagada total, el ADT se determinó administrando una serie de estimulaciones que comenzaron a 40 μ A y se incrementaron en pasos de aproximadamente un 25% de la corriente previa. El umbral se definió como la intensidad más baja que produjo posdescargas (AD, por sus siglas en inglés) con una duración de al menos 3 s en la mañana del día del experimento.

Por la tarde, se disolvieron los compuestos de prueba en el vehículo (una mezcla 1:1:1 de polietilenglicol 200, agua destilada y DMSO) y a continuación se administraron a las ratas por vía oral. Se administró el vehículo por vía oral como control.

Se volvió a determinar el ADT 60 minutos después de administrar los fármacos. Se determinó el % del valor previo (resultados de la mañana) para cada rata. Los resultados se expresan como la media \pm SEM y se analizaron mediante una prueba de comparaciones múltiples de Dunnett (4-9 ratas).

Como se puede observar en las Figs. 1-3, el compuesto del Ejemplo 1, 11 y 6 presentó un incremento dependiente de la dosis del umbral de posdescargas en el modelo de activación propagada en la amígdala de ratas.

Estos resultados indicaron un efecto supresor de los compuestos contra las convulsiones.

(Ejemplo de prueba 3)

Prueba del cilindro giratorio (rotarod)

Se utilizó un aparato con un cilindro giratorio (Rota-rod MK-660C, Muromachi-Kikai Co., Ltd.) para realizar las mediciones. Se encendió el motor y la rotación del cilindro se aceleró de forma continua hasta una velocidad de 40 rpm en 180 s.

Se utilizaron ratones ddY macho de 5 semanas de edad (SLC Japón). El día del experimento, se entrenó previamente a los ratones y se seleccionaron para el experimento solamente los animales capaces de permanecer sobre el cilindro durante al menos 60 s.

Se disolvieron los compuestos de prueba en el vehículo (0,45% de metilcelulosa/4,5% de cremofor/10% de sulfóxido de dimetilo) y a continuación se administraron a los ratones por vía oral o intraperitoneal. Se administró el vehículo por vía oral o intraperitoneal como control. Se estudiaron los efectos de los compuestos en grupos de seis a diez animales.

Se midió el periodo de latencia de los ratones para caerse del cilindro. Se calculó la dosis tóxica con la cual se redujo el periodo de latencia para caerse del cilindro un 50% del valor del vehículo de control (DT_{50}).

El índice terapéutico se calculó dividiendo el valor de DT_{50} respectivo de la prueba del cilindro giratorio entre el valor de DE_{50} determinado en el modelo de activación propagada en la córnea.

En la Tabla 10 se muestran la DE_{50} , la DT_{50} y el índice terapéutico calculados de cada compuesto. Así pues, los compuestos evaluados en este Ejemplo de prueba 3 se identificaron con un valor de índice terapéutico alto, lo cual indica que los compuestos son más seguros que el compuesto de referencia.

[Tabla 10]

Compuesto (N.º de ejemplo)	DE_{50}	DT_{50}	Índice terapéutico	vía
Control	40	211	5,27	p.o.
1	7,9	390	49,4	p.o.
2	15,4	>200	>13,0	p.o.
5 (referencia)	5,7	404	70,9	p.o.
6	10,2	307	30,1	p.o.
8	10,6	119	11,2	i.p
11	5	132	26,4	p.o.
12	5,6	143	25,5	p.o.

ES 2 628 374 T3

19	12,4	235	19,0	p.o.
21	10,6	234	22,1	p.o.
29	15,8	157	9,93	p.o.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se selecciona entre el grupo:
- 1) *N*-[(1*S*)-2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 2) *N*-[(1*S*)-2,2,4,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 3) (+)-*N*-(2,2,4,6,7-pentafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 4) *N*-[(1*S*^{*})-5-ciano-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 5) (-)-*N*-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 6) (-)-*N*-(7-cloro-2,2,4-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 7) (-)-*N*-(7-cloro-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 8) (-)-*N*-(7-cloro-2,2,6-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 9) (+)-*N*-(5-cloro-2,2,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 10) *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 11) *N*-[(1*S*)-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 12) *N*-[(1*S*^{*})-2,2,4-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 13) *N*-[(1*S*^{*})-7-(difluorometil)-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 14) *N*-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-2,4,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 15) (-)-*N*-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-7-cloro-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 16) (+)-*N*-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-7-cloro-2,4-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 17) (-)-*N*-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-7-cloro-2,5-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 18) (+)-*N*-[(1*R*^{*},2*R*^{*})-4-cloro-7-fluoro-2-metoxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 19) (+)-*N*-(7-cloro-4-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 20) (±)-*N*-(5-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 21) (-)-*N*-(4-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 22) (+)-*N*-(4-fluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 23) (+)-*N*-(7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 24) (±)-*N*-(5-cloro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 25) (-)-*N*-(4-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 26) (+)-*N*-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 27) (-)-*N*-(7-cloro-5-ciano-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 28) (-)-*N*-(5-cloro-7-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 29) *N*-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 30) (+)-*N*-(7-cloro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 31) (+)-*N*-(5-ciano-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 32) (-)-*N*-(5-ciano-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 33) *N*-[(1*S*)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida
- y
- 34) (-)-*N*-(4,6,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida.
2. El compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo:
- 1) *N*-[(1*S*)-2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 2) *N*-[(1*S*)-2,2,4,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 3) (-)-*N*-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 4) (-)-*N*-(7-cloro-2,2-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,
 - 5) *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 6) *N*-[(1*S*)-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 7) *N*-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,
 - 8) *N*-[(1*S*)-7-cloro-5-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida
- y
- 9) (-)-*N*-(4,6,7-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es *N*-[(1*S*)-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es (-)-*N*-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es *N*-[(1*S*)-2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es *N*-[(1*S*)-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es *N*-[(1*S*)-4,7-difluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Una composición farmacéutica para tratar la epilepsia que comprende el compuesto o una de sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 5 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o el uso de la composición farmacéutica en un método para tratar la epilepsia.

Fig.1

Compuesto del Ejemplo 1

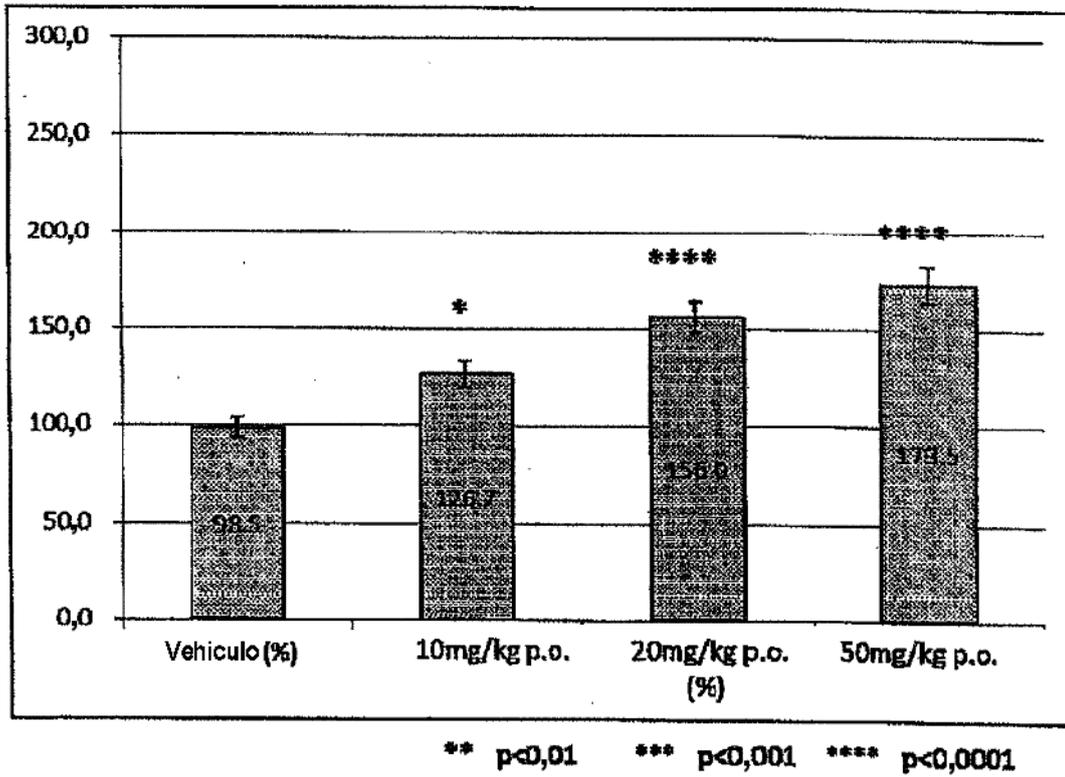
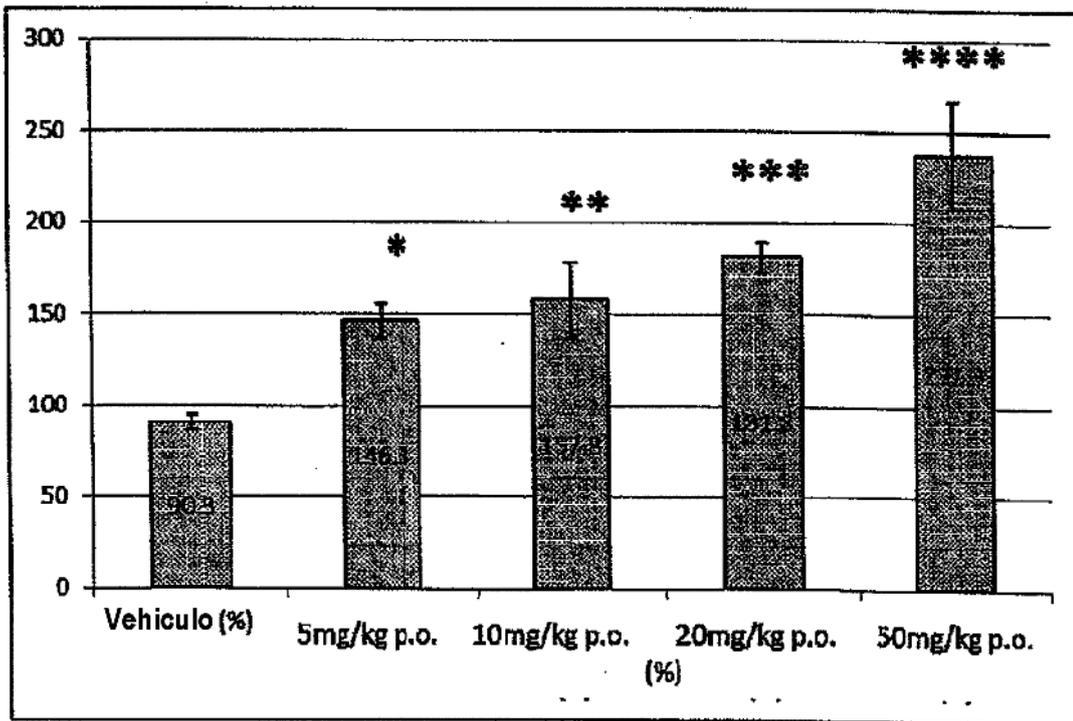


Fig.2

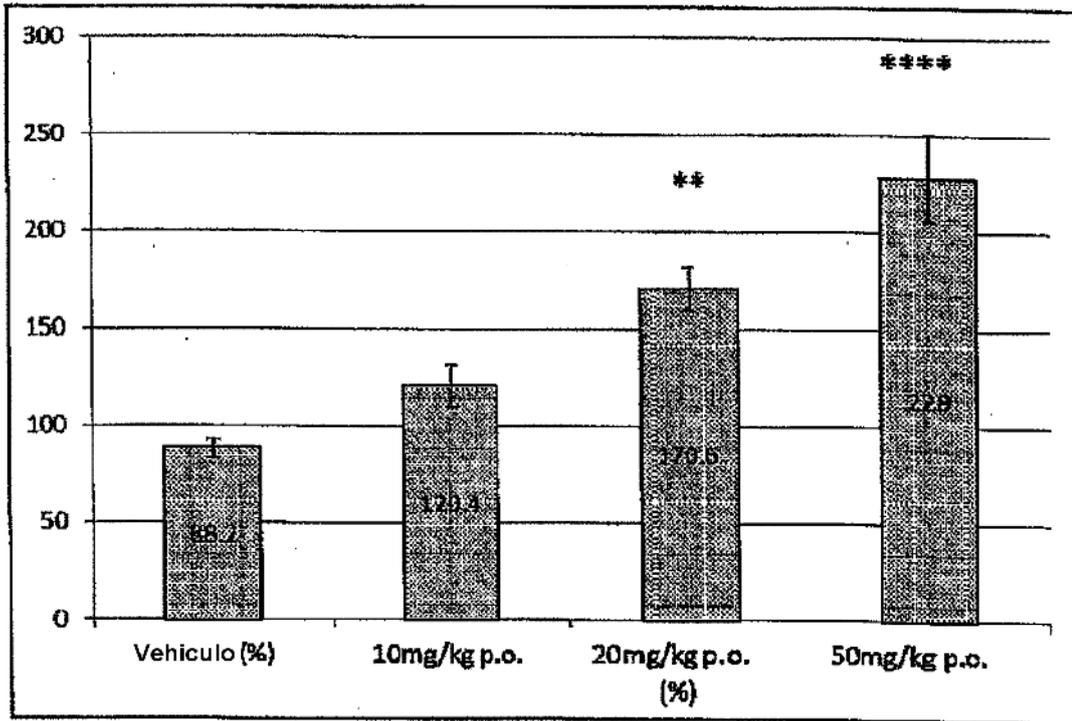
Compuesto del Ejemplo 11



** p<0,01 *** p<0,001 **** p<0,0001

Fig.3

Compuesto del Ejemplo 6



** p<0,01 *** p<0,001 **** p<0,0001