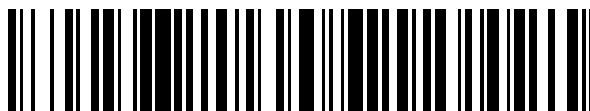


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 673 876**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/18** (2006.01)

**A61P 25/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2014 PCT/JP2014/083374**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15093515**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2014 E 14871860 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.04.2018 EP 3085369**

54 Título: **Agente terapéutico y/o preventivo que comprende un derivado de 1-indansulfamida para el dolor**

30 Prioridad:

**19.12.2013 JP 2013262743**

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

**26.06.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HIGASHIYAMA, HIROYUKI;  
KAZUTA, YUJI y  
HASHIMOTO, KEISUKE**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 673 876 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**

Agente terapéutico y/o preventivo que comprende un derivado de 1-indansulfamida para el dolor

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor que comprende un derivado de 1-indanosulfamida, una de sus sales o uno de sus profármacos.

**Técnica anterior**

De acuerdo con la Clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés), el "dolor" se define como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o posible, o descrito en cuanto a tal daño" (referencia 1 de la bibliografía no relacionada con patentes).

10 El dolor se clasifica por lo general como agudo o crónico. El dolor agudo es un dolor que ha estado presente durante no más de tres meses. El dolor agudo comienza repentinamente y en la mayoría de los casos se caracteriza por ser punzante. El dolor agudo podrá estar causado por muchos eventos o circunstancias, tales como cirugía, huesos rotos, tratamiento dental, quemaduras o cortes, etc. El dolor crónico es un dolor que perdura durante no menos de tres meses. El dolor crónico común incluye cefaleas, dolor lumbar, dolor asociado al cáncer, dolor artrítico, dolor neuropático, dolor psicogénico (dolor que se presenta en ausencia de una causa física del dolor, tal como una lesión o enfermedad del pasado). El dolor neuropático, que también se traduce en dolor neurogénico, es un dolor refractario resultado de daños o enfermedades en el sistema nervioso sensorial somático central o periférico, que incluye la neuropatía diabética, neuralgia del trigémino y neuralgia posherpética (referencias 2 y 3 de la bibliografía no relacionada con patentes).

20 El dolor es un problema médico común y el alivio del dolor es un objetivo terapéutico importante. En la mayoría de los casos el dolor se trata con analgésicos. Los analgésicos se dividen de manera aproximada en tres categorías: (1) analgésicos opioides; (2) analgésicos no opioides, tales como esteroides antiinflamatorios, acetaminofeno y dipirona; y (3) "adyuvantes analgésicos" (un grupo diverso de fármacos que se conocen como "fármacos que no poseen una acción analgésica como acción farmacológica principal pero que pueden potenciar un efecto analgésico cuando se utilizan combinados con analgésicos y muestran un efecto analgésico en circunstancias seleccionadas").

25 Aunque los analgésicos opioides proporcionan un efecto analgésico fuerte actuando sobre los receptores opioides en el sistema nervioso central; su uso está limitado debido a sus reacciones farmacológicas adversas serias y dependencia. Aunque los analgésicos no opioides tienen un efecto analgésico, el efecto es débil y se pueden inducir diversas reacciones farmacológicas adversas. Además, hasta la fecha no se ha encontrado un fármaco terapéutico eficaz para el dolor crónico tal como el dolor neuropático asociado con la neuropatía diabética, neuropatía del trigémino y herpes zoster y se desea desarrollar un fármaco eficaz para un amplio espectro de dolores, incluido el dolor agudo y el dolor crónico.

30 Aunque en la actualidad se dispone de una gran variedad de analgésicos para el tratamiento del dolor, aún existen carencias médicas muy importantes en el tratamiento del dolor. Informes recientes estiman que, en el dolor agudo, únicamente se consigue un efecto analgésico adecuado en uno de cada cuatro pacientes sometidos a un tratamiento quirúrgico (referencias 4 y 5 de la bibliografía no relacionada con patentes). Además, un tratamiento inadecuado del dolor agudo podrá conllevar varios síntomas, que incluyen la ansiedad, depresión, insomnio, fatiga, disminución del apetito, náusea y vómitos. Además, el dolor agudo sin aliviar podrá evolucionar en dolor crónico.

35 Por otra parte, en lo que se refiere al dolor crónico, la OMS estima que un 20% de la población mundial padece algún grado de dolor crónico. El dolor crónico tiene un impacto significativo tanto en los costos de asistencia sanitaria directos como en los costos indirectos asociados (por ejemplo, pensiones de invalidez, pérdida de la productividad). Debido a que en aproximadamente un 40% de los pacientes con dolor crónico no se puede lograr un alivio adecuado, en la actualidad el dolor crónico se considera que es un problema público de salud significativo (referencia 6 de la bibliografía no relacionada con patentes).

40 El tratamiento eficaz del dolor agudo y del dolor crónico sigue constituyendo un problema médico no resuelto para muchos pacientes. Por lo tanto, realmente se desea desarrollar un agente terapéutico eficaz para el dolor agudo y el dolor crónico.

45 Como modelos en animales del dolor agudo, se conocen modelos para evaluar el dolor transitorio, tales como la prueba de retirada de la cola, la prueba del retroceso/salto, la prueba de la placa caliente y la prueba del pellizco. Como un modelo para el dolor persistente agudo, se utiliza la prueba de la formalina. (Referencia 7 de la bibliografía no relacionada con patentes).

50 Por otra parte, como modelos del dolor crónico, se conocen el modelo de lesión crónica por constricción en ratas (modelo CCI, por sus siglas en inglés) y similares. En la clasificación según la causa del dolor, el modelo CCI se considera que es un modelo de la enfermedad que corresponde al dolor neuropático. (Referencia 8 de la bibliografía no relacionada con patentes).

55

Como derivados de sulfamida que tienen un efecto analgésico, existe constancia de compuestos con un peso molecular bajo divulgados en las referencias 1 y 2 de la bibliografía patentes. Sin embargo, no existe constancia de derivados de 1-indanosulfamida con un efecto analgésico.

#### Lista de citas

##### 5 Bibliografía de patentes

Referencia 1 de la bibliografía de patentes: WO2007/095615

Referencia 2 de la bibliografía de patentes: WO2007/075752

##### Bibliografía no relacionada con patentes

10 Referencia 1 de la bibliografía no relacionada con patentes: International Association for the Study of Pain (1979), "Pain Definitions", *Pain* 6(3): 247-248

Referencia 2 de la bibliografía no relacionada con patentes: "Japanese translation of Neuropathic Pain - A report of Terminology Committee, the Japan Society of Pain Clinicians", *Journal of Japan Society of Pain Clinicians* (2009), 16(4) 509-514

15 Referencia 3 de la bibliografía no relacionada con patentes: Treede, R.D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., *et al.*, (2008), "Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes", *Neurology* 70: 1630-1635

Referencia 4 de la bibliografía no relacionada con patentes: Phillip, D.M. (2000), "JCAHO: Pain management standards are unveiled", *JAMA* 284(4): 428-429

Referencia 5 de la bibliografía no relacionada con patentes: Wu, C.L. y Raja, S.N. (2011), "Treatment of acute postoperative pain", *Lancet* 377(9784): 2215-2225

20 Referencia 6 de la bibliografía no relacionada con patentes: Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R. y Gallacher, D. (2006), "Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment", *European Journal of Pain* 10 (4): 287-333

25 Referencia 7 de la bibliografía no relacionada con patentes: Dubuisson, D. y Stephen, G. (1977), "The formalin test: A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats", *Pain* 4(2): 161-174

Referencia 8 de la bibliografía no relacionada con patentes: Wang, L.X. y Wang, Z. (2003), "Animal and cellular models of chronic pain" *Advanced Drug Delivery Reviews* 55(8): 949-965

#### Compendio de la invención

##### Problema técnico

30 Un objeto de la presente invención es proporcionar un agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor, que muestra un efecto analgésico en varios modelos en animales y que podrá ser aplicable a varios tipos de dolor.

##### Solución al problema

35 Los presentes inventores llevaron a cabo estudios utilizando la prueba de la placa caliente en ratones para confirmar un efecto analgésico sobre el dolor agudo y utilizando el modelo de la lesión crónica por constricción (CCI) en ratas para confirmar un efecto analgésico en el dolor crónico, respectivamente.

40 Según los resultados del estudio que utiliza la prueba de la placa caliente en ratones, los inventores han observado que los derivados de 1-indanosulfamida tiene un efecto inhibidor sobre el dolor agudo inducido por un estímulo nociceptivo. Además, según los resultados del estudio que utiliza el modelo de la lesión crónica por constricción (CCI) en ratas, los inventores han observado que los derivados de 1-indanosulfamida tienen un efecto inhibidor sobre el dolor crónico provocado por la ligadura del nervio. Por lo tanto, los inventores han realizado la presente invención.

Específicamente, la presente invención se refiere a:

[1] Un agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor que comprende un compuesto seleccionado a partir del siguiente grupo:

- 45 (1) *N*-[(1*S*)-2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il]sulfamida,  
 (2) (-)-*N*-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)sulfamida,

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

(4) *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;

[2] El agente terapéutico y/o profiláctico de acuerdo con [1], donde el dolor es dolor agudo o dolor crónico;

5 [3] El agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor de acuerdo con [1], donde el dolor es dolor neuropático;

[4] El agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor de acuerdo con [1], donde el dolor es dolor por neuropatía diabética, neuropatía del trigémino o neuralgia posherpética;

10 [5] El agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor de acuerdo con cualquiera de los casos [1] a [4], donde el agente se administra por vía oral, sublingual, intranasal, rectal, intragingival, intravenosa, intramuscular, intraarticular, subcutánea, inhalatoria, transdérmica o epidural; y

[6] El agente terapéutico y/o profiláctico para el dolor de acuerdo con cualquiera de los casos [1] a [4], donde el agente se administra por vía oral, sublingual, intravenosa, intramuscular, intraarticular, subcutánea, transdérmica o epidural.

### Efectos ventajosos de la invención

15 El agente de acuerdo con la presente invención tiene un efecto inhibitor sobre el dolor agudo inducido por estímulos nociceptivos en la prueba de la placa caliente en ratones y en el dolor crónico causado por la ligadura del nervio en el modelo CCI en ratas. Además, el agente de acuerdo con la presente invención muestra un efecto analgésico en la prueba de formalina en ratones, que es un modelo en animales del dolor persistente agudo. Por lo tanto, el agente de la presente invención se puede utilizar como agente terapéutico y/o agente profiláctico para el dolor agudo y el dolor crónico.

20

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es un gráfico que muestra los resultados del Ejemplo de prueba 1, en el cual se administran los Compuestos de prueba 1, 2, 3 y 4.

25 La Fig. 2 es un gráfico que muestra los resultados del Ejemplo de prueba 3, en el cual se administran los Compuestos de prueba 1, 2, 3 y 4.

### Descripción de las realizaciones

La presente invención se describe detalladamente a continuación.

30 Aunque el compuesto de tipo 1-indanosulfamida utilizado en la invención pueda tener polimorfos cristalinos, el compuesto no se limita a ninguno de los polimorfos y podrá estar presente como una forma monocristalina o como una mezcla de formas monocristalinas. Y también se incluye una forma amorfa.

Además, el compuesto podrá formar diversos solvatos y sales farmacéuticamente aceptables.

Más adelante en la presente, se explican 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 está limitada de manera 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 ion del compuesto. Algunos ejemplos de un solvato son un hidrato, alcoholato (etanolato) y similares.

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

45

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) utilizando 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).

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

Las formulaciones sólidas, tales como comprimidos, cápsulas, gránulos y polvos, podrán 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 utilizados en la presente invención.

Cuando se producen formulaciones sólidas orales, se pueden preparar comprimidos, gránulos, polvos y cápsulas mediante la adición de diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, colorantes y similares a los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables utilizados en la presente invención, según sea necesario, y el tratamiento por métodos convencionales. Estas formulaciones también se podrán recubrir con una película en caso necesario.

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 de calcio y croscarmelosa de sodio.

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.

Obviamente, los excipientes no se limitan a los mencionados anteriormente.

Para la producción de una inyección (para la administración intravenosa, administración intramuscular, administración subcutánea, administración intraperitoneal, administración intraarticular o administración epidural), se podrán añadir un regulador del pH, agente tamponante, agente de suspensión, emulsionantes, agentes solubilizantes, antioxidante, conservante (agente antiséptico), agente regulador de la isotonicidad o similares al compuesto o sus sales farmacéuticamente aceptables según requiera el caso, y la producción se podrá llevar a cabo mediante un método habitual. También podrá estar liofilizada como un preparado liofilizado que se disolverá en el momento de su uso. Por ejemplo, tales inyecciones se pueden administrar en vena, debajo de la piel o en el músculo.

Los ejemplos de reguladores del pH y agentes tamponantes incluyen ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos y/o sus sales; los ejemplos de agentes de suspensión incluyen metilcelulosa, polisorbato 80 y carboximetilcelulosa de sodio; los ejemplos de agentes emulsionantes incluyen aceite de ricino polioxi-etileno, hidroxipropilcelulosa y lecitina; los ejemplos de agentes solubilizantes incluyen polisorbato 80 y monolaurato de sorbitán polioxi-etileno; los ejemplos de antioxidantes incluyen  $\alpha$ -tocoferol; los ejemplos de conservantes incluyen *para*-hidroxibenzoato de metilo y *para*-hidroxibenzoato de etilo; y los ejemplos de agentes reguladores de la isotonicidad incluyen glucosa, cloruro de sodio y manitol; obviamente, los excipientes no se limitan particularmente a estos ejemplos.

Tales inyecciones podrán 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 utilizados en la invención.

Para la producción de un preparado externo, se podrá añadir un material de partida de base al compuesto de la presente invención o a una de sus sales farmacéuticamente aceptables y, si es necesario, añadir cualquiera de los emulsionantes, conservantes, reguladores del pH o colorantes mencionados anteriormente para producir, por ejemplo, un preparado de absorción transdérmica (pomada, parche médico o similares), gotas nasales o supositorios, mediante un método habitual.

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.

Tales preparados externos podrán 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 utilizados en la invención.

La dosis del medicamento de acuerdo con la presente invención normalmente varía dependiendo del síntoma, la edad, el sexo, el peso o 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.

### Ejemplos

5 Los compuestos utilizados en la invención se pueden producir, por ejemplo, mediante los métodos que se describen en los siguientes ejemplos de producción, 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 podrán 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.

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

10 Todas las abreviaturas utilizadas en esta memoria descriptiva son las habituales conocidas por los expertos en la técnica. En los siguientes ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas.

BAST: trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre

Bn: bencilo

Boc: *tert*-butoxicarbonilo

15 DCM: diclorometano

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: sulfóxido de dimetilo

<sup>1</sup>H-RMN: espectrometría de resonancia magnética nuclear de protón

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

20 D.I.: diámetro interno

LC-MS: cromatografía líquida-espectrometría de masas

*m*-: *meta*-

*n*-: *normal*-

NBS: *N*-bromosuccinimida

25 *o*-: *orto*-

*p*-: *para*-

PPTS: *p*-toluenosulfonato de piridinio

Selectfluor™: *N*-fluoro-*N'*-clorometiltrietilendiamina-bis(tetrafluoroborato)

*t*-: terciario-

30 TBS: *tert*-butildimetilsililo

TEA: trietilamina

THF: tetrahidrofurano

THP: tetrahidropirano

Z(Cbz): benciloxicarbonilo

35 La expresión "temperatura ambiente" en los siguientes ejemplos de preparación se refiere normalmente a entre aproximadamente 10 °C y aproximadamente 35 °C. El símbolo "%" indica % en peso a menos que se especifique lo contrario. Sin embargo, 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.

40 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.

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, 20 mm de D.I. x 250 mm CHIRALCEL® de DAICEL). 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).

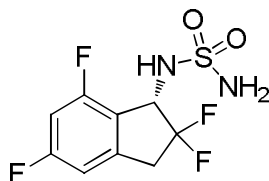
En lo que respecta a la cromatografía, en los casos en los que se describa una cromatografía en columna de gel de sílice, se utilizó prep. en paralelo de YAMAZEN (columna: columna Hi-Flash™ de YAMAZEN (gel de sílice), tamaño; S (16 x 60 mm), M (20 x 75 mm), L (26 x 100 mm), 2L (26 x 150 mm) o 3L (46 x 130 mm)), gel de sílice esférica para cromatografía PSQ 60B™ de FUJI SILYSIA CHEMICAL CO., LTD., gel de sílice para cromatografía BW-300™ 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.

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-Flash™ (Amino) de YAMAZEN, 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)) o gel de sílice NH (malla 200-350) de FUJI SILYSIA CHEMICAL CO., LTD.

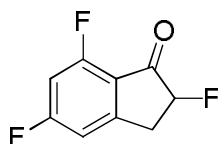
En la nomenclatura de los compuestos en la presente memoria descriptiva, (+), (-), (R) y (S) representan las configuraciones (+), (-), (R) y (S) de los enantiómeros, respectivamente. Y el símbolo "\*" en la configuración estérica muestra la configuración relativa y, a menos que se indique específicamente,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

Ejemplo de producción 1

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



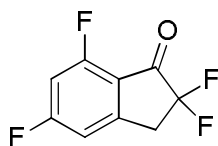
#### **(1) Síntesis de 2,5,7-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**



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 H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El disolvente se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (547 mg, 2.94 mmol).

<sup>1</sup>H- RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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) Síntesis de 2,2,5,7-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**



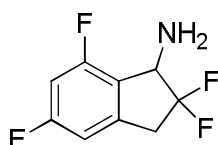
Se añadió trifluorometanosulfonato de *t*-butildimetilsililo (1.00 mL, 4.35 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(1) (540 mg, 2.90 mmol) y TEA (1.21 mL, 8.70 mmol) en DCM (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A continuación, se añadieron éter dietílico y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

acuoso saturado a la mezcla de reacción, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó el disolvente al vacío y el residuo se secó a presión reducida.

5 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).

10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 3.57 (t, J=12.4 Hz, 2H) 6.74-6.94 (m, 1H) 6.95-7.08 (m, 1H).

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

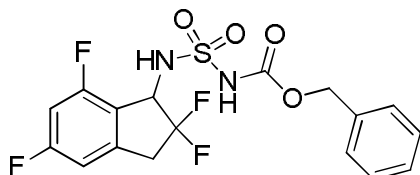


15 Se añadió acetato de amonio (4.27 g, 55.4 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(2) (377 mg, 1.85 mmol) en isopropanol (16 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (348 mg, 5.54 mmol) a la 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 fases. La fase orgánica se concentró al vacío. Se añadió agua al residuo, y se repartió entre AcOEt y HCl 1 N. La fase acuosa se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó y se secó para obtener el compuesto del título (210 mg, 1.02 mmol).

20 ESI-MS; m/z 206 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 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) Síntesis de N-(2,2,5,7-tetrafluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de bencilo

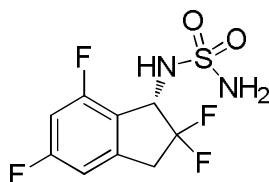


25 A una solución de DCM (10 mL) del producto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(3) (200 mg, 0.975 mmol), se añadieron [(benciloxi)carbonil]{{[4-(dimetiliminio)piridin-1(4H)-il]sulfonil}amida (N.º CAS 1037211-09-8, 654 mg, 1.95 mmol, preparada de acuerdo con el método que se describe en WO2008083248) y TEA (0.55 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 fases, y la fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> 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).

30 ESI-MS; m/z 441<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3,25-3,54 (m, 2H) 5,14-5,38 (m, 3H) 5,72 (s a, 1H) 6,72 (t, J=9,4Hz, 1H) 6,79 (d, J=7,8Hz, 1H) 7,30-7,46 (m, 5H) 7,51 (s a, 1H).

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



Se añadió paladio sobre carbón (al 10% p/p, 30 mg, 0.028 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 1-(4) (310 mg, 0.741 mmol) en MeOH (5 mL) y AcOEt (5 mL) a temperatura ambiente. La solución



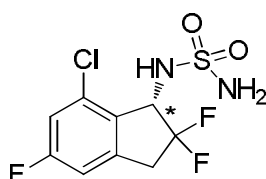
5 resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente en atmósfera de H<sub>2</sub>. Se añadió AcOEt a la mezcla de reacción y se filtró a través de Celite® para eliminar el paladio sobre carbón. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en columna (columna 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). 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.

ESI-MS; m/z 307<sup>+</sup>.

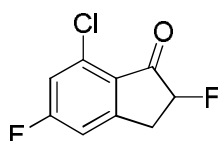
10 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.32-3.60 (m, 2H), 4.70 (s a, 2H), 4.93 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.30 (c, J=9.3Hz, 1H), 6.70-6.86 (m, 2H).

Ejemplo de producción 2

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



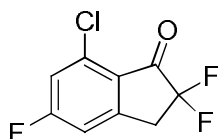
#### 15 **(1) Síntesis de 7-cloro-2,5-difluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**



20 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, el disolvente 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 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 H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (1.13 g, 5.58 mmol).

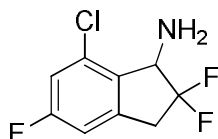
25 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 3.13 - 3.33 (m, 1H) 3.47-3.71 (m, 1H) 5.25 (ddd, J=51.0, 8.0, 4.5Hz, 1H) 7.07 (dt, J=7.6, 2.0Hz, 1H) 7.14 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H).

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



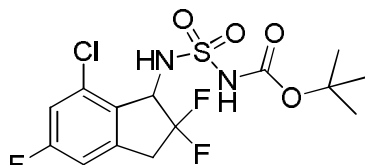
30 Se añadió trifluorometanosulfonato de *t*-butildimetilsililo (2.56 mL, 11.2 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 2-(1) (1.13 g, 5.58 mmol) y TEA (3.11 mL, 22.3 mmol) en DCM (30 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado, y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar, el disolvente se evaporó al vacío. 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 disolvente se evaporó 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).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 3.47-3.63 (m, 2H) 7.06-7.13 (m, 1H) 7.17-7.23 (m, 1H).

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

Se añadió acetato de amonio (11.5 g, 150 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 2-(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 fases y la fase orgánica se concentró al vacío. Se añadieron agua, AcOEt y HCl 1N al residuo, y se separaron las fases. La fase acuosa se basificó con NaOH 2 N y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Tras filtrar, el disolvente se evaporó 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).

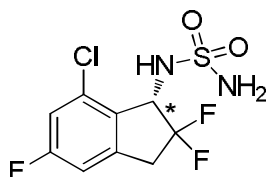
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.24-3.41 (m, 1H) 3.47-3.65 (m, 1H) 4.50 (d, J=14.6Hz, 1H) 6.85-6.93 (m, 1H) 7.02 (dd, J=9.0, 2.2Hz, 1H).

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

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 de producción 2-(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 fases. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>. Tras filtrar, el disolvente 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).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)

δ (ppm): 1.49 (s, 9H) 3.28-3.55 (m, 2H) 5.07-5.36 (m, 1H) 5.51-5.70 (m, 1H) 6.89 (d, J=7.8Hz, 1H) 7.07 (d, J=9.2Hz, 1H) 7.29 (s, 1H).

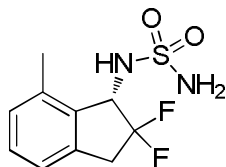
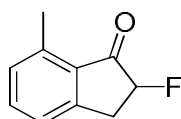
**(5) Síntesis de (-)-N-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida**

A una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 2-(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). 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.

ESI-MS; m/z: 323<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.35-3.64(m,2H), 4.74(s a,2H), 4.86(d, J=8.6Hz,1H), 5.07-5.28(m,1H), 6.83-6.95(m,1H), 7.09(dd, J=8.7,2.3Hz,1H).

Ejemplo de producción 3

**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**

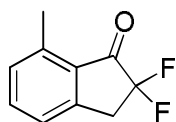
5

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 H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (555 mg, 3.38 mmol).

10

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

15

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

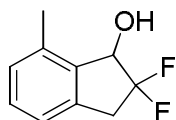
20

25

Se añadió trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (1.55 mL, 6.74 mmol) a una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(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 NaHCO<sub>3</sub> sat. y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. 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).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 2.66 (s, 3H), 3.51 (t, *J*= 13.1Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=7.8Hz, 1H), 7.28 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.57 (t, *J*=7.8 Hz, 1H).

30

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

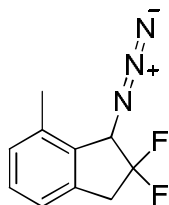
35

A una solución del producto preparado mediante el método descrito en el Ejemplo de producción 3-(2) (1.09 g, 5.99 mmol) en MeOH (20 mL) se añadió borohidruro de sodio (453 mg, 12.0 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 45 minutos a la misma temperatura, se añadieron agua y AcOEt a la mezcla de reacción y se separaron las fases. La fase acuosa separada se extrajo dos veces con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. Tras filtrar, el filtrado se concentró y se secó al vacío para obtener el compuesto del título (1.05 g, 5.72 mmol).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

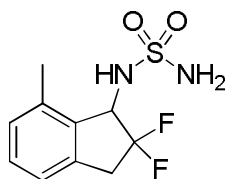
**(4) Síntesis de 1-azido-2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-indeno**



5 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 Ejemplo de producción 3-(3) (1.05 g, 5.72 mmol) en DCM (25 mL) at 0 °C. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con éter dietílico y se desactivó con NaHCO<sub>3</sub> sat. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico 3 veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. 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. Después de enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, se añadieron agua y éter dietílico. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico 3 veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. 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).

15 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.41 (s, 3H), 3.30-3.43 (m, 1H), 3.51 (ddd,  $J=20.3, 16.8, 10.9$ Hz, 1H), 4.77 (d,  $J=13.3$ Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d,  $J=7.8$ Hz, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H).

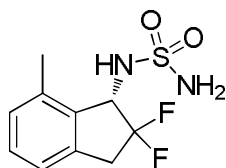
**(5) Síntesis de N-(2,2-difluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamida**



20 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 3-(4) (641 mg, 3.06 mmol) en agua (4 mL) y tetrahidrofurano (16 mL) se añadió trifetilfosfina (1.21 g, 4.61 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron AcOEt (20 mL) y HCl 1N (20 mL). La fase orgánica separada se extrajo dos veces con 10 mL de HCl 1 N. La fase acuosa se combinó y se basificó con 20 mL de NaOH 2 N. La fase se extrajo con AcOEt 3 veces, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con MgSO<sub>4</sub>. El extracto se filtró y se concentró al vacío. A una solución 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 US2008/96903) 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 fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub>, 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).

30 <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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).

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



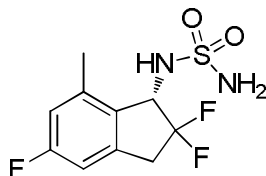
35 La resolución óptica del racemato obtenido en el Ejemplo de producción 3-(5) (348 mg, 1.33 mmol) se llevó a cabo por HPLC (IA CHIRALPAK™, 20 mm de D.I. x 250 mm, 10 mL/min, 15% de EtOH en *n*-hexano) para obtener la forma (1S) del compuesto del título (107 mg, 0.409 mmol; >99% de e.e.) como sólidos blancos, que de entre los 2 isómeros ópticos se eluyó en segundo lugar con un tiempo de retención de 25 min.

ESI-MS m/z: 285<sup>+</sup>

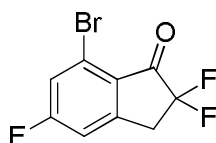
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.45 (s, 3 H), 3.32-3.56 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 3H), 5.17-5.26 (m, 1H), 7.06 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.23-7.29(m, 1H).

Ejemplo de producción 4

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



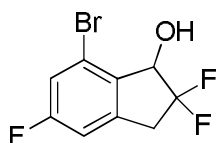
(1) **Síntesis de 7-bromo-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona**



10 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 describe en el Ejemplo de producción 1-(1) y 1-(2).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.53(t, J=12.5Hz, 2H), 7.14(d, J=7.6Hz, 1H), 7.41(d, J=8.4Hz, 1H).

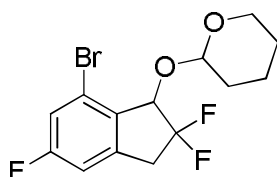
(2) **Síntesis de 7-bromo-2,2,5-trifluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-ol**



15 El compuesto del título (4.78 g, 17.9 mmol) se obtuvo a partir del producto obtenido en el Ejemplo de producción 4-(1) (5.10 g, 19.2 mmol) mediante un método similar al que se describe en el Ejemplo de producción 3-(3).

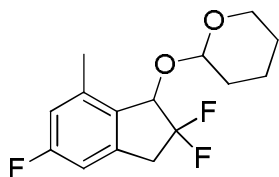
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.50(s,1H), 3.38(td,J=17,0,2,7Hz,1H), 3.50-3.69(m,1H), 5.06(dd, J=12.5,4.3Hz,1H), 6.95(dd, J=8.0,1.0Hz,1H), 7.22(dd, J=8.6,2.3Hz,1H).

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



20 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 4-(2) (2.78 g, 10.4 mmol) y 3,4-dihidro-2H-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 al vacío 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 aproximadamente 1:1 de los diastereómeros racémicos.

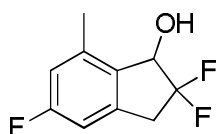
<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.51-1.84(m,6H), 3.26-3.52(m,1H), 3.52-3.68(m,2H), 4.05-4.19(m,1H), 5.00-5.21(m,2H), 6.92(d,J=8.2Hz,1H), 7.21(dt,J=8.2,2.6Hz,1H).

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

A una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 4-(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). A continuación, tras añadir [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (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 fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 los diastereómeros racémicos (1.06 g, 3.70 mmol).

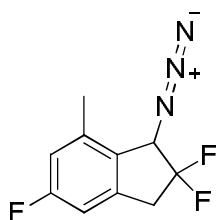
ESI-MS; m/z: 309<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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*=3.4Hz,0.5H), 4.95(d,*J*=5.1Hz,0.5H), 5.01(dd, *J*=11.6,2.8Hz,0.5H), 5.16(d,*J*=11.7Hz,0.5H), 6.74-6.81 (m,2H)

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

A una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 4-(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 NaHCO<sub>3</sub> saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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).

<sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.23(dd, *J*=5.7,2.5Hz,1H), 2.42(s,3H), 3.30(td, *J*=16.8,5.2Hz,1H), 3.50(td, *J*=16.8,11.6Hz,1H), 5.05(dd, *J*=12.1,5.1Hz,1H), 6.77(d, *J*=8.2Hz,1H), 6.82(d, *J*=10.2Hz,1H).

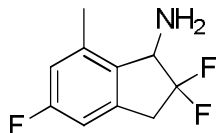
**(6) Síntesis de 1-azido-2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-indeno**

A una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 4-(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 NaHCO<sub>3</sub> saturado a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se lavó sucesivamente con HCl 1 N y salmuera, y después se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre éter dietílico y H<sub>2</sub>O. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 10% a un 30% de AcOEt en *n*-heptano) para obtener el compuesto del título (320 mg, 1.41 mmol).

$^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  (ppm): 2.41(s,3H), 3.30-3.56(m,2H), 4.74(d,  $J=13.3\text{Hz}$ ,1H), 6.81(d,  $J=7.8\text{Hz}$ ,1H), 6.86(d,  $J=9.4\text{Hz}$ ,1H).

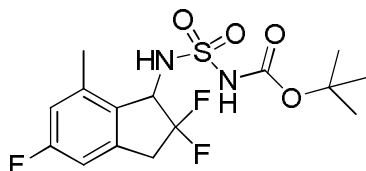
(7) **Síntesis de 2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-amina**



- 5 A una solución del producto obtenido en el Ejemplo de producción 4-(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. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre AcOEt y HCl 1 N. La fase acuosa obtenida se basificó con NaOH 5 N. La fase acuosa se extrajo con AcOEt 3 veces y los extractos combinados se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  $[\text{M}+\text{H}]^+$

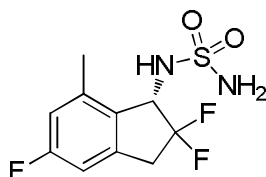
(8) **Síntesis de N-(2,2,5-trifluoro-7-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)sulfamoilcarbamato de tert-butilo**



- 15 A una solución del producto del Ejemplo de producción 4-(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 fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó al vacío para obtener el compuesto del título (257 mg, 0.676 mmol).

ESI-MS; m/z: 403  $^+$

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



- 25 A una solución del producto del Ejemplo de producción 4-(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 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. 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 $^+$

- 30  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.37(s,3H), 3.20-3.31(m,1H), 3.38-3.64(m,1H), 4.79(dd,  $J=14.3,8.8\text{Hz}$ ,1H), 6.77(s,2H), 6.90-7.03(m,2H), 7.51(d,  $J=9.0\text{Hz}$ ,1H).

(Ejemplo de Referencia 1)

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

- 35 Los sólidos blancos obtenidos en el Ejemplo de producción 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. 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
	$\beta = 98.15 (2)^\circ$
Volumen	2151 (2) Å <sup>3</sup>
Valor de Z, densidad calculada	8, 1755 g/cm <sup>3</sup>
Dimensiones del cristal	0.20 × 0.10 × 0.10 mm
Número total de reflexiones/ número de reflexiones únicas	7908/4056 [R <sub>int</sub> =0.0412]
Integridad	70.1%
Solución estructural	Métodos directos (SHELX97)
Ajuste	Mínimos cuadrados de la matriz completa en F <sup>2</sup>
Reflexión/parámetro	4056/341
Indicador de la bondad del ajuste	1.066
Factor R (todos los datos)	0.0398
Factor R (I > 2σ (I))	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 <sup>3</sup>

[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)



ES 2 673 876 T3

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

5 Los sólidos blancos obtenidos en el Ejemplo de producción 3-(6) se disolvieron en EtOH y *n*-hexano, y se recrystalizaron con un gradiente de temperatura para obtener microcristales. Los microcristales se disolvieron en Et<sub>2</sub>O y se volvieron a recrystalizar mediante un método de evaporación del disolvente. 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.

[Tabla 3]

Temperatura	100 K
Longitud de onda	1.5418 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2 <sub>1</sub>
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 <sup>3</sup>
Valor de Z, densidad calculada	2, 1.546 g/cm <sup>3</sup>
Dimensiones del cristal	0.20 × 0.10 × 0.10 mm
Número total de reflexiones/ número de reflexiones únicas	5898/1998 [R <sub>int</sub> =0.0479]
Integridad	98.7%
Solución estructural	Métodos directos (SHELX97)
Ajuste	Mínimos cuadrados de la matriz completa en F <sup>2</sup>
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 <sup>3</sup>

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

5 Los sólidos blancos obtenidos en el Ejemplo de producción 4-(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.

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	$a = 4.708 (7) \text{ Å}$
	$b = 7.495 (11) \text{ Å}$
	$c = 15.66 (3) \text{ Å}$
	$\beta = 90.926 (3)^\circ$
Volumen	$553 (2) \text{ Å}^3$
Valor de Z, densidad calculada	2, 1.684 g/cm <sup>3</sup>
Dimensiones del cristal	0.20 × 0.20 × 0.02 mm
Número total de reflexiones/ número de reflexiones únicas	6974/2195 [ $R_{\text{int}}=0.1065$ ]
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 ( $I > 2\sigma(I)$ )	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 <sup>3</sup>

[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)

#### Ejemplos de pruebas farmacológicas

Los presentes inventores llevaron a cabo estudios utilizando la prueba de la placa caliente en ratones para confirmar un efecto analgésico sobre el dolor agudo y utilizando el modelo de la lesión crónica por constricción (CCI) en ratas para confirmar un efecto analgésico en el dolor crónico, respectivamente. Además, los presentes inventores llevaron a cabo un estudio utilizando la prueba de la formalina en ratones para confirmar un efecto analgésico en el dolor persistente agudo.

El compuesto divulgado en el Ejemplo 1 de la referencia 1 de la bibliografía de patentes, (*N*-(benzo[*b*]tiofen-3-ilmetil)sulfamida) y el compuesto divulgado en el Ejemplo 7 de la referencia 2 de la bibliografía de patentes, ((2*S*)-(-)-*N*-(6-cloro-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetil)sulfamida), se prepararon de acuerdo con las referencias 1 y 2 de la bibliografía de patentes y se utilizaron como compuestos de referencia (1 y 2), respectivamente.

(Ejemplo de prueba 1)

#### Prueba de la placa caliente en ratones

Se realizó la prueba de la placa caliente en ratones para determinar la eficacia sobre el dolor agudo. En este modelo, se registra el periodo de latencia hasta la primera respuesta al dolor como una medida de la sensibilidad al dolor (Malmberg, A. y Yaksh, T., *Pain*. 1995, 60: 83-90).

#### <Métodos>

Se utilizaron ratones macho C57BL/6NCrIcrIj (Charles River Japón) con una edad de 6 semanas ( $n = 4$  a 10, para cada tratamiento) para este experimento. La placa caliente (modelo MK 350, Muromachi Kikai Co. Ltd.) se fijó a 53 °C. Para la administración oral, se suspendió el compuesto de prueba en una solución acuosa que contenía un 0.45% de metilcelulosa/4.5% de Cremophor/10% de sulfóxido de dimetilo para preparar una suspensión que tenía un volumen posológico de 10 mL/kg y se administró la suspensión por vía oral 60 minutos antes de la prueba de la placa caliente. Se utilizó morfina como control positivo y se utilizó el disolvente (vehículo) mezclado solo sin contener el compuesto de prueba como control negativo.

Se colocó cada ratón en la placa caliente e inmediatamente se activó un cronómetro para la medición. Se midió el tiempo de latencia hasta la primera respuesta al dolor (acción de lamer la pata o salto de escape). Se fijó un tiempo de corte de 30 segundos con el fin de evitar un daño excesivo de los tejidos y se retiró el ratón de la placa caliente inmediatamente después de la medición. Todos los datos se expresan como la media  $\pm$  EEM. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando pruebas de comparaciones múltiples de Holm-Sidak. Los valores p inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos en este experimento.

<Resultados>

Los resultados de la prueba de la placa caliente en ratones se muestran en la Figura 1. Los tiempos de latencia hasta la primera respuesta al dolor se incrementaron significativamente mediante la administración previa de los Compuestos de prueba 1, 2, 3 y 4. Estos resultados muestran un efecto analgésico de los compuestos de prueba sobre el dolor agudo.

(Ejemplo de prueba 2)

Modelo de lesión crónica por constricción (CCI) en ratas

Se utilizó el modelo de lesión crónica por constricción (CCI) en ratas para determinar la eficacia sobre el dolor crónico. En este modelo, se puede evaluar la alodinia táctil, un síntoma típico en los pacientes con dolor crónico, utilizando un umbral de respuesta frente a la estimulación mecánica mediante filamentos de von Frey como un índice (Bennett, G. J. y Xie, Y. K., (*Pain* 1988; 33: p87-107).

<Métodos>

Se utilizaron ratas macho SD (Charles River Japón) con una edad de 6 semanas (n = 4, cada tratamiento se realizó dos veces en total) para este experimento. Se preparó el modelo de lesión crónica por constricción (CCI) en ratas de acuerdo con el método de la referencia anterior de Bennett y Xie.

Se expuso el nervio ciático común a nivel de la mitad del muslo mediante una disección roma a través del bíceps femoral con anestesia con isoflurano. Se realizaron cuatro ligaduras sin apretar (seda 4-0) alrededor del nervio ciático con un espaciado de aproximadamente 1mm. Se suturaron el bíceps femoral y la piel.

Se evaluó la eficacia de los compuestos sobre la alodinia táctil 14 días después de la cirugía. Se colocaron los animales en jaulas con un suelo de malla metálica 30 minutos antes del comienzo del experimento para que se aclimataran. El compuesto de prueba se suspendió en una solución acuosa que contenía un 0.45% de metilcelulosa/4.5% de Cremophor/10% de sulfóxido de dimetilo para preparar una suspensión que tenía un volumen posológico de 10 mL/kg y la suspensión se administró por vía oral. Se utilizó el disolvente (vehículo) mezclado solo sin contener el compuesto de prueba como control negativo. Se midió el umbral de respuesta frente a la estimulación mecánica mediante la aplicación de filamentos de von Frey con fuerzas de flexión (0.4, 0.6, 1, 2, 4, 6, 8 y 15 g) a la superficie plantar de la pata trasera de acuerdo con Chaplan *et al.* (*J Neuroscience Methods* 1994; 53(1): p.55-63). Se empujaron los filamentos de von Frey contra la pata durante 6 segundos para evaluar la respuesta de escape. Se determinó el umbral de respuesta del 50% de acuerdo con el método ascendente-descendente de Dixon (*Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 1980; 20: págs. 441-462). Se realizó la medición antes de la administración y 30, 90 y 180 minutos después de la administración. Todos los datos se expresan como la media  $\pm$  EEM. Se realizaron todos los análisis estadísticos utilizando un modelo ANOVA bidireccional con medidas repetidas seguido por la prueba de Dunnett. Los valores p inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos en este experimento.

<Resultados>

Los resultados de la alodinia táctil en el modelo CCI se muestran en las Tablas 7, 8, 9 y 10. Los compuestos de prueba 1 y 2 mostraron un efecto analgésico estadísticamente significativo con 50 mg/kg.

[Tabla 7]

Umbral de respuesta del 50% en la prueba con el filamento de von Frey

Tratamiento	Umbral de respuesta del 50% (g)			
	Previo	30 min	90 min	180 min
Vehículo	2.5 $\pm$ 0.1	2.4 $\pm$ 0.2	2.6 $\pm$ 0.2	2.7 $\pm$ 0.1
Compuesto 1 10 mg/kg	2.4 $\pm$ 0.2	3.2 $\pm$ 0.3	4.4 $\pm$ 0.5	3.1 $\pm$ 0.3

ES 2 673 876 T3

Compuesto 1 50 mg/kg	2.3 ± 0.2	6.0 ± 0.7**	11.4 ± 1.4**	5.3 ± 0.6**
-------------------------	-----------	-------------	--------------	-------------

\*\*P < 0.01 vs vehículo (prueba de Dunnett)

[Tabla 8] Umbral de respuesta del 50% en la prueba con el filamento de von Frey

Tratamiento	Umbral de respuesta del 50% (g)			
	Previo	30 min	90 min	180 min
Vehículo	2.3 ± 0.3	2.3 ± 0.2	2.3 ± 0.2	2.2 ± 0.2
Compuesto 2 10 mg/kg	2.4 ± 0.2	3.2 ± 0.4	4.1 ± 0.5	3.1 ± 0.2
Compuesto 2 50 mg/kg	2.3 ± 0.2	4.2 ± 0.6**	7.6 ± 1.1**	4.0 ± 0.5**

\*\*P < 0.01 vs vehículo (prueba de Dunnett)

[Tabla 9] Umbral de respuesta del 50% en la prueba con el filamento de von Frey

Tratamiento	Umbral de respuesta del 50% (g)			
	Previo	30 min	90 min	180 min
Vehículo	2.4 ± 0.1	2.0 ± 0.2	3.5 ± 0.6	2.9 ± 0.2
Compuesto 3 10 mg/kg	2.4 ± 0.2	2.6 ± 0.4	3.5 ± 0.7	3.9 ± 0.4
Compuesto 3 50 mg/kg	2.4 ± 0.2	3.1 ± 0.4	3.2 ± 0.5	4.0 ± 0.4
Compuesto 4 10 mg/kg	2.4 ± 0.2	3.6 ± 0.4	5.2 ± 1.5	5.2 ± 1.0
Compuesto 4 50 mg/kg	2.4 ± 0.2	4.3 ± 0.9	6.9 ± 1.5	5.6 ± 1.6

[Tabla 10] Umbral de respuesta del 50% en la prueba con el filamento de von Frey

Tratamiento	Umbral de respuesta del 50% (g)			
	Previo	30 min	90 min	180 min
Vehículo	2.6 ± 0.2	2.5 ± 0.1	2.7 ± 0.1	2.7 ± 0.2
Compuesto de referencia 1 10 mg/kg	2.5 ± 0.2	2.7 ± 0.4	3.4 ± 0.2	3.4 ± 0.3
Compuesto de referencia 1 50 mg/kg	2.5 ± 0.2	3.5 ± 0.3	3.9 ± 0.3**	2.8 ± 0.2
Compuesto de referencia 2 10 mg/kg	2.6 ± 0.2	2.9 ± 0.4	3.2 ± 0.4	3.0 ± 0.2

Compuesto de referencia 2	2.6 ± 0.2	3.5 ± 0.3*	4.5 ± 0.4**	3.6 ± 0.6
50 mg/kg				

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  vs vehículo (prueba de Dunnett)

Tal y como se muestra en las Tablas 7 y 8, el umbral de respuesta frente a la estimulación mecánica se incrementó de una manera aproximadamente dependiente de la dosis con la administración previa de los Compuestos de prueba 1 y 2.

- 5 Estos resultados muestran un efecto analgésico de los compuestos de prueba en el modelo en animales del dolor crónico.

(Ejemplo de prueba 3)

Prueba de la formalina

- 10 Se examinaron los compuestos en la segunda fase de la prueba de la formalina para determinar un efecto analgésico sobre el dolor persistente agudo. En este modelo, se utiliza la duración de las respuestas inducidas por el dolor (comportamiento tal como la acción de lamer o morder la pata inyectada con formalina) como un índice de evaluación (Dubuisson y Dennis (*Pain*, 4: págs. 161-174 (1977))).

<Métodos>

- 15 Se utilizaron ratones macho CD1 (ICR) (Charles River Japón) con una edad de 5 a 6 semanas (n = 6 a 16, para cada tratamiento) para este experimento. Se midieron las respuestas inducidas por el dolor mediante un aparato de análisis conductual automático (MicroAct (Neuroscience, Inc.)) según la detección de cambios en el campo magnético. Antes del día anterior a la evaluación de la respuesta al dolor, se implantó un pequeño imán para la detección de cambios en el campo magnético en la extremidad trasera izquierda en el empeine con anestesia con isoflurano.

- 20 Para la administración oral, el compuesto de prueba se suspendió en una solución que contenía un 0.45% de metilcelulosa/4.5% de Cremophor/10% de sulfóxido de dimetilo para preparar una suspensión que tenía un volumen posológico de 10 mL/kg y la suspensión se administró por vía oral. Se utilizó el disolvente mezclado como se indica anteriormente (vehículo) solo sin contener el compuesto de prueba como control negativo. Se administró gabapentina por vía intraperitoneal como control positivo. Se preparó una solución de formalina al 2.5% diluyendo una solución de formaldehído (Wako Pure Chemical Industries) con solución salina fisiológica (Otsuka Pharmaceutical). Entre 40 minutos y una hora después de la administración del compuesto de prueba o del control positivo, se inyectaron subcutáneamente 10 µL de la solución de formalina al 2.5% en la almohadilla del miembro trasero izquierdo. El ratón se colocó en una cámara de observación inmediatamente después de la administración para la medición.

- 30 Para la evaluación de un efecto analgésico en la segunda fase, se midió la duración de comportamientos tales como la acción de lamer o morder la pata mediante el aparato de análisis conductual automático entre 15 y 45 minutos después de la inyección de la solución de formalina al 2.5%.

- 35 Todos los datos se expresan como la media ± EEM. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando pruebas de comparaciones múltiples de Holm-Sidak. Los valores p inferiores a 0.05 se consideraron estadísticamente significativos en este experimento.

<Resultados>

- 40 Los resultados de la prueba de la formalina se muestran en la Figura 2. Tal y como se muestra en la Figura 2, la duración de la respuesta al dolor se vio acortada de una manera estadísticamente significativa mediante la administración previa de los Compuestos de prueba 1, 2, 3 y 4. Estos resultados muestran un efecto analgésico de los compuestos en el modelo en animales del dolor persistente agudo.



**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto seleccionado a partir de:

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

(-)-*N*-(7-cloro-2,2,5-trifluoro-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,

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

y sales farmacéuticamente aceptables de estos, para su uso en un método del tratamiento terapéutico y/o profiláctico del dolor.

2. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, donde el dolor es dolor agudo o dolor crónico.

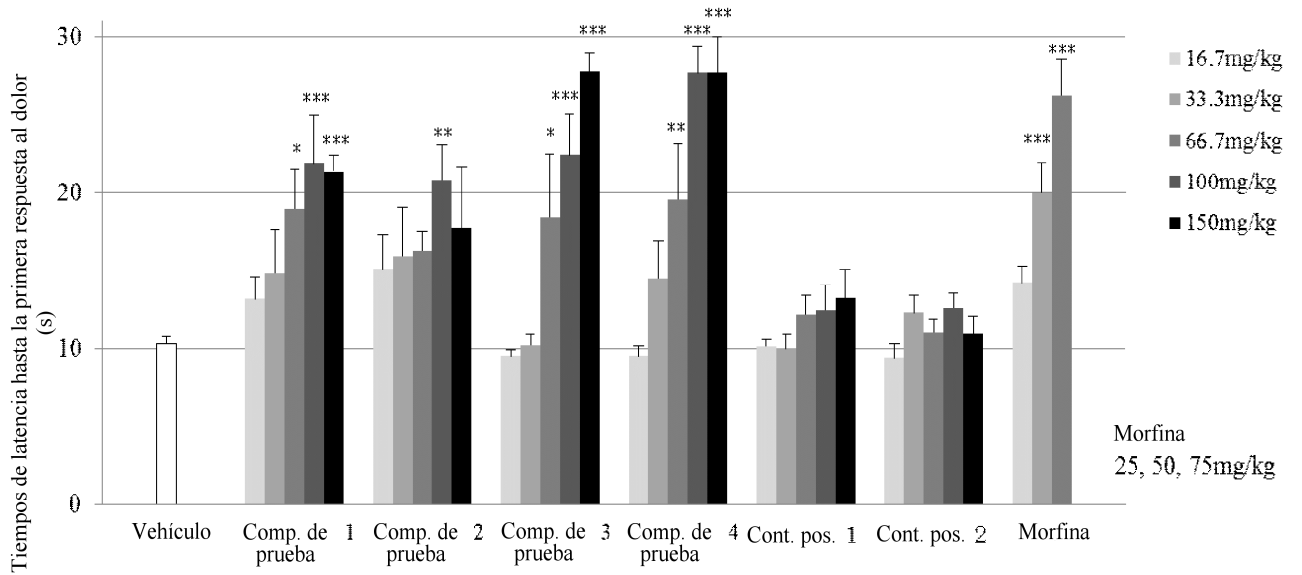
10 3. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, donde el dolor es dolor neuropático.

4. El compuesto para su uso de la reivindicación 1, donde el dolor es dolor por neuropatía diabética, neuropatía del trigémino o neuralgia posherpética.

15 5. El compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el agente se administra por vía oral, sublingual, intranasal, rectal, intragingival, intravenosa, intramuscular, intraarticular, subcutánea, inhalatoria, transdérmica o epidural.

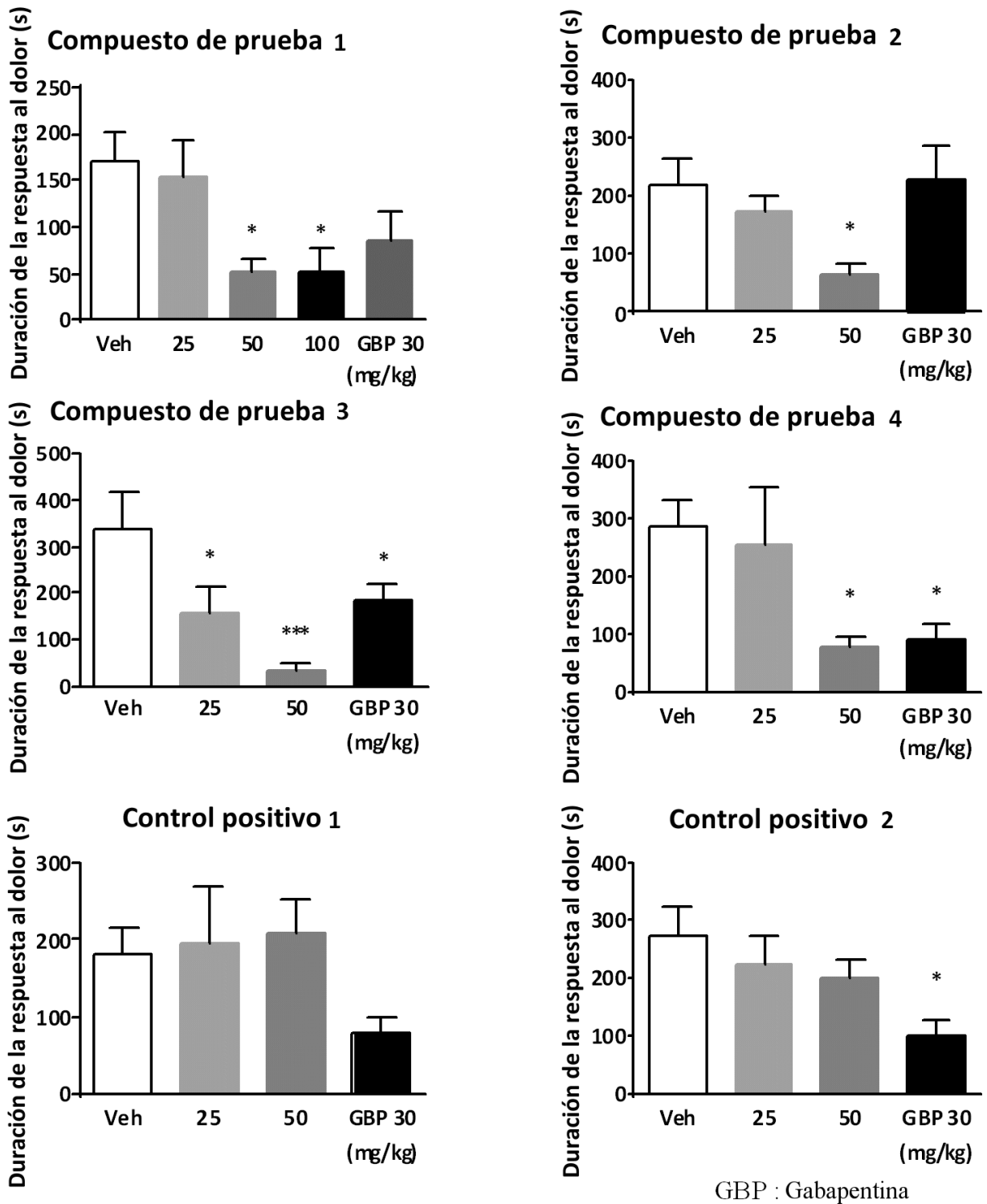
6. El compuesto para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el agente se administra por vía oral, sublingual, intravenosa, intramuscular, intraarticular, subcutánea, transdérmica o epidural.

Fig. 1



\* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001 vs vehículo  
 (Prueba de comparaciones múltiples de Holm-Sidak)

Fig. 2



\* P < 0.05, \*\* P < 0.01, \*\*\* < 0.001 vs vehículo  
(Prueba de comparaciones múltiples de Holm-Sidak)