



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 949**

51 Int. Cl.:
C07D 275/03 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07873705 .3**
96 Fecha de presentación : **07.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2076502**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.07.2009**

54 Título: **Carboxamidas sustituidas como antagonistas del receptor metabotrópico de Grupo I.**

30 Prioridad: **08.06.2006 US 811839 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.07.2011

73 Titular/es: **ELI LILLY AND COMPANY**
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285, US

72 Inventor/es: **Backer, Ryan, Thomas;**
Fisher, Matthew, Joseph;
Kuklish, Steven, Lee;
Hollinshead, Sean, Patrick;
Smith, Edward, C., R. y
Takeuchi, Kumiko

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 949 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).

DESCRIPCION

Carboxamidas substituidas como antagonistas del receptor metabotrópico de Grupo I

La presente solicitud reivindica los beneficios de la Solicitud Provisional de Patente de EE.UU. No. 60/811839, presentada el 8 de Junio de 2006.

5 La presente invención se refiere a ciertas carboxamidas substituidas, particularmente ciertos derivados 5-amino-4-metilisotiazol substituidos N-acilados, así como a procedimientos para su preparación, composiciones farmacéuticas que comprenden las carboxamidas substituidas, y procedimientos para su uso.

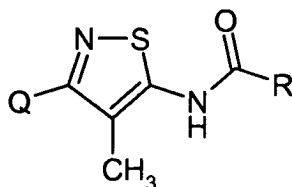
10 El L-glutamato es el principal neurotransmisor excitativo en el sistema nervioso central y se hace referencia a él como un aminoácido excitativo. Los receptores de glutamato están compuestos de dos subtipos principales: los receptores ionotrópicos del canal de ion controlado por ligando, y los receptores metabotrópicos de siete dominios de transmembrana acoplados a la proteína G (mGluRs). La familia metabotrópica comprende ocho miembros y está subdividida en tres grupos en base a la similitud de la secuencia, la transducción de la señal, y la farmacología. Los receptores Grupo I (mGluR₁ y mGluR₅, y sus variantes de corte y empalme) están acoplados positivamente a la hidrólisis de fosfato de inositol y a la generación de una señal de calcio intracelular. Los receptores Grupo II (mGluR₂ y mGluR₃) y los receptores Grupo III (mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇ y mGluR₈) están acoplados negativamente a adenilil ciclasa y regulan niveles de AMP cíclicos mediante la inhibición de manera indirecta de la actividad adenilil ciclasa. Los receptores Grupo I están localizados fundamentalmente post-sinápticamente y funcionan como autoreceptores para disminuir la excesiva liberación de glutamato. De acuerdo con ello, los subtipos de receptor mGlu tienen patrones de expresión únicos en el sistema nervioso central, los cuales pueden ser dirigidos con nuevos y selectivos agentes. Véase, por ejemplo, Augelli-Szafran, C.E.; Schwarz, R.D., *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, vol. 38, págs. 21-30, (2003), en donde se describen antagonistas de mGluR₁ como útiles como agentes neuroprotectores en modelos animales de infarto cerebral, en modelos de dolor que implica ligamiento del nervio espinal, en un modelo de dolor inducido por formalina y en un modelo de migraña. Igualmente, se ha mostrado que los antagonistas de mGluR₁ son útiles en modelos (de crisis) de epilepsia y en modelos (anti)ansiedad. En los tejidos en los que ha encontrado receptores de mGluR₁, estos pueden estar implicados en el dolor.

15 El glutamato es el principal neurotransmisor excitativo que transporta la información sensorial sobre las neuronas en la médula espinal y el CNS durante estados de dolor persistentes. El dolor persistente o crónico clínico se ha postulado que depende, al menos en parte, de incrementos a largo plazo en la eficacia sináptica de entradas glutamatérgicas a las neuronas somatosensoriales de la médula espinal y a regiones nociceptivas supraespinales después de estímulos periféricos intensos, lesión de tejidos o daños de nervios. Esta transmisión sináptica incrementada conduce a una reducción en el umbral del dolor, a una amplificación de las respuestas al dolor y a una dispersión de la sensibilidad al dolor hacia áreas no lesionadas. Los datos inmunocitoquímicos demuestran que los receptores de mGluR₁ están expresados en diversas regiones de las vías nociceptivas glutamatérgicas ascendentes. La evidencia indica que la estimulación de receptores de mGluR₁ promueve un incremento en la excitación neuronal y una rápida transmisión sináptica glutamatérgica. Las acciones de larga duración de los mecanismos de transducción de la señal intracelular repuestas por la estimulación del receptor de mGluR₁, apoyan a estos receptores para el sostenimiento de la sensibilización central tanto a nivel de la médula espinal como a nivel de la supraespinal. De acuerdo con ello, una reducción de la excitación mediante un antagonista del receptor de mGluR₁ se espera que proporcione una terapia útil para el tratamiento de estados de dolor persistentes.

20 Con el fin de apoyar adicionalmente el uso de un antagonista del receptor de mGluR₁ para mejorar las respuestas nociceptivas inducidas por estímulos nociceptivos no inflamatorios e inflamatorios crónicos, se han reportado estudios de comportamiento: El antagonista del receptor de mGluR₁ selectivo LY456236 puede reducir respuestas nocifensivas en el ensayo de formalina y alodinia mecánica en el modelo de ligamiento del nervio espinal L5/L6 de dolor neuropático. Véase, Varty, G.B., y otros, *Psychopharmacology (Berl.)*, vol. 179, págs. 207-217, (2005).

25 Los compuestos de la presente invención son antagonistas selectivos de los receptores metabotrópicos Grupo I, particularmente el receptor de mGluR₁ (mGluR₁), especialmente con respecto a mGluR₂, mGluR₃ y mGluR₄; y pueden ser selectivos con respecto a mGluR₅. Como tales, son útiles para el tratamiento de estados asociados con aquellos receptores glutamato metabotrópicos, tales como dolor, particularmente dolor crónico (o dolor persistente), por ejemplo dolor neuropático crónico, dolor relacionado con articulaciones/inflamatorio crónico, o dolor no inflamatorio/no neuropático crónico (dolor NINN), así como para el tratamiento de la migraña o epilepsia.

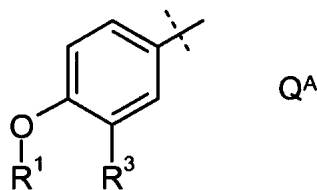
En consecuencia, de acuerdo con la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I,



I

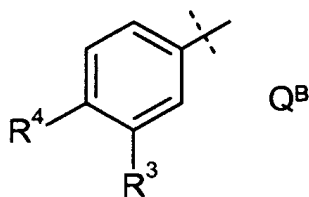
o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que

Q es un grupo fenilo de fórmula Q^A



en la cual R¹ es metilo o etilo, y R³ es hidrógeno o flúor; o

5 Q es un grupo fenilo de fórmula Q^B



en la cual

R³ es hidrógeno o flúor, y R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo; o cada R³ y R⁴ es cloro; o R³ es hidrógeno y R⁴ es metiltilio o 1,1-difluoroetilo; y

10 R-CO es (R,R)-trans-2-metilciclopropanocarbonilo.

Tal como se usa en la presente invención, la expresión un compuesto de fórmula I o la expresión un compuesto de la invención incluye el compuesto, así como una sal aceptable farmacéuticamente de dicho compuesto. Cuando se usa en la presente memoria descriptiva, salvo que se defina de otra manera, los términos siguientes tienen los significados dados: Halo es flúor, cloro, bromo o yodo. Alquilo, alcoxi, etc., indica tanto grupos rectos como ramificados; pero la referencia a un radical individual tal como "propilo" abarca únicamente el radical de cadena recta ("normal"), siendo específicamente indicado un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo".

Aún cuando el grupo R-CO de la presente invención es quiral, el compuesto de fórmula I puede presentarse en una mezcla con su enantiómero, tal como una mezcla racémica, y/o con ambos de los cis-diastereómeros. Preferiblemente, el compuesto de la invención es el (R,R)-isómero substancialmente puro con un exceso enantiomérico de, por ejemplo, 95% o más. Tal como se indica más adelante, el compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, puede mostrar polimorfismo y/o puede formar un solvato con agua o un disolvente orgánico. Igualmente, la presente invención abarca cualquiera de dichas formas polimórficas, cualquier solvato o cualquier mezcla de las mismas.

25 Un valor particular para Q es 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-(metiltilio)fenilo o 4-(1,1-difluoroetil)fenilo.

Un compuesto particular de la fórmula I es uno en el que Q es Q^A.

Otro compuesto particular de la fórmula I es uno en el que Q es Q^B, y, más particularmente en el que R⁴ es cloro.

Para cualquiera de los compuestos anteriores, un valor particular de R³ es hidrógeno.

30 Cuando Q es Q^B, R⁴ es cloro y R³ es hidrógeno, el compuesto de fórmula I es (R,R)-N-[3-(4-clorofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida (o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo).

Un compuesto preferido de fórmula I es (R,R)-N-[3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

Una sal aceptable farmacéuticamente de un compuesto de la invención, es una que es la sal de adición de ácido del compuesto de fórmula I, con un ácido orgánico o inorgánico que proporciona un anión aceptable fisiológicamente.

35 Como un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, tal como se proporciona en cualquiera de las descripciones en la presente invención, conjuntamente con un diluyente, excipiente o vehículo aceptable farmacéuticamente.

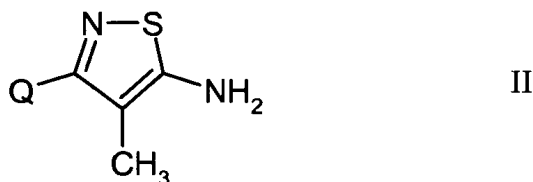
Además, se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor, particularmente dolor crónico, que contiene como un ingrediente activo un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, tal como se proporciona en cualquiera de las descripciones de la presente invención.

5 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, puede prepararse mediante un procedimiento convencional, el cual puede incluir el control del tamaño de partícula, tal como micronización, o el uso de una nanodispersión. Preferiblemente, la composición farmacéutica es una composición adecuada para administración oral.

10 Un compuesto de fórmula I puede prepararse mediante procedimientos que incluyen procedimientos conocidos en la técnica química para la producción de compuestos análogos estructuralmente o mediante un nuevo procedimiento descrito en la presente invención. Un nuevo procedimiento descrito en la presente invención proporciona otro aspecto de la invención. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, y nuevos compuestos intermedios para la fabricación de un compuesto de fórmula I proporciona características adicionales a la invención y se ilustran mediante los procedimientos siguientes, en los cuales el significado de los radicales genéricos son tal como se han definido anteriormente, salvo que se indique lo contrario.

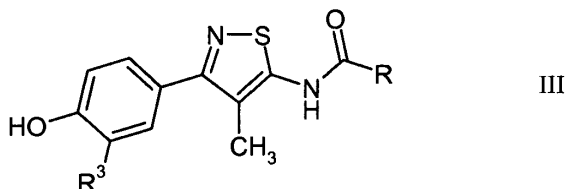
15 De acuerdo con ello, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, tal como se proporciona en cualquiera de las descripciones anteriores que comprende la etapa seleccionada entre

(A) acilación de una amina de fórmula II,



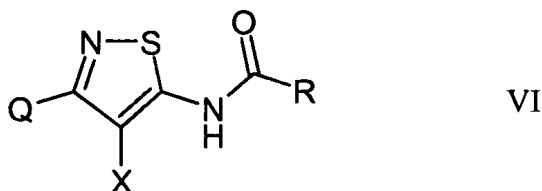
20 usando un ácido de fórmula HOOC-R, o un derivado activado del mismo;

(B) para un compuesto de fórmula I, en el cual Q es Q^A, alquilación del oxígeno fenólico de un compuesto de fórmula III



25 en la cual R³ es hidrógeno o flúor, usando un reactivo de fórmula R¹-Y, en la cual Y es un grupo de cesión convencional para sustitución nucleófila; y

(C) metilación de un compuesto correspondiente de fórmula VI



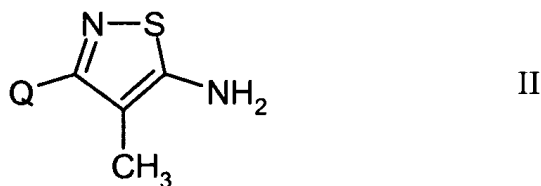
en la cual X es bromo o yodo;

30 después de lo cual, para cualquiera de los procedimientos anteriores, cuando se requiere una sal aceptable farmacéuticamente de un compuesto de fórmula I, esta se obtiene mediante la reacción de la forma básica del compuesto de fórmula I con un ácido que proporciona un contraión aceptable fisiológicamente o mediante cualquier otro procedimiento convencional;

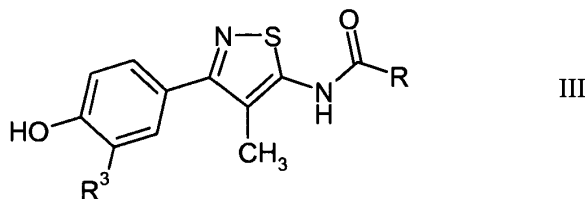
y en la que, salvo que se especifique lo contrario, Q, R-CO y R tienen cualquiera de los valores definidos en la presente invención anteriormente.

De acuerdo con ello, como un aspecto de la invención, se proporciona un compuesto seleccionado entre:

(a) una amina de fórmula II,



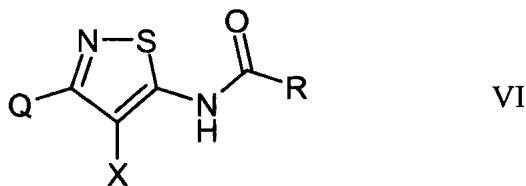
(b) un compuesto de fórmula III



5

en la cual R³ es hidrógeno o flúor, y

(c) un compuesto de fórmula VI



en la cual X es bromo o yodo,

10 en la que, salvo que se especifique lo contrario, Q y R-CO tienen cualquiera de los valores definidos en la presente invención anteriormente.

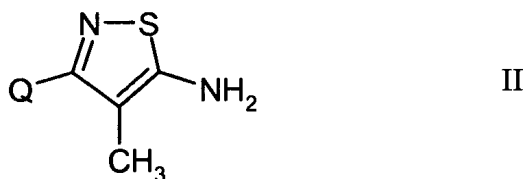
15 Para un ácido de fórmula HOOC-R, un derivado activado típico incluye un éster (particularmente un éster alquilo inferior tal como el éster metilo o etilo o el éster bencilo), un haluro de ácido (particularmente el cloruro de ácido) y un éster o anhídrido activado (incluyendo el éster 4-nitrofenilo y un éster o anhídrido activado obtenido de un reactivo de acoplamiento). Con un éster de alquilo inferior o el éster bencilo, la acilación puede llevarse a cabo usando, por ejemplo, trimetilaluminio o t-butoxido de potasio.

20 Tal como se usa en la presente invención, un grupo de cesión "Y" es un resto que se ha desplazado en una reacción de sustitución nucleófila, por ejemplo un grupo halo (tal como bromo o yodo), un grupo éster sulfonato (tal como metilsulfoniloxi, p-toluisulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi, y más particularmente, para metilación, metoxisulfoniloxi), o las especies reactivas de una reacción de Mitsunobo, tal como el obtenido de tratar un alcohol con trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo y trietilamina.

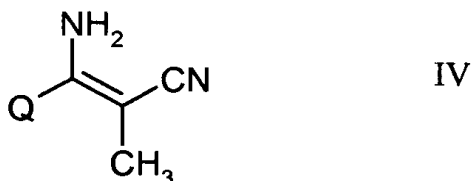
25 Para la metilación de un compuesto de fórmula VI, en la cual X es bromo o yodo, puede usarse un procedimiento de acoplamiento de Stille que usa, por ejemplo, tetrametilestaño y un catalizador de Stille, tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), en dimetilformamida; o, como alternativa, puede usarse un procedimiento de trans-metalación-metilación, usando, por ejemplo, butillitio seguido de yoduro de metilo en tetrahidrofurano.

30 Un ácido de fórmula HOOC-R puede obtenerse usando un procedimiento publicado. De manera conveniente, se obtiene un ácido de fórmula HOOC-R mediante un procedimiento descrito en las preparaciones más adelante. De manera conveniente, el ácido de fórmula HOOC-R se resuelve como una sal, preferiblemente, como sal (1:1) (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol del ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico, más preferiblemente en forma cristalina, la cual proporciona un aspecto adicional de la invención. De acuerdo con ello, se proporciona igualmente el procedimiento descrito en la presente invención anteriormente, en el que el ácido de fórmula HOOC-R, o un derivado activado del mismo, se obtiene usando metodología convencional a partir de sal (1:1) (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol del ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico.

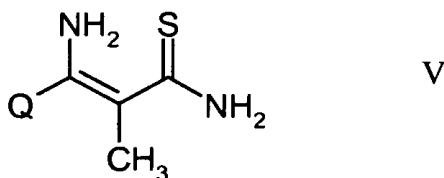
Una amina de fórmula II,



se obtiene de manera conveniente mediante un procedimiento descrito más adelante. Generalmente, se condensa un benzonitrilo de fórmula Q-CN con propionitrilo para proporcionar un nitrilo de fórmula IV,

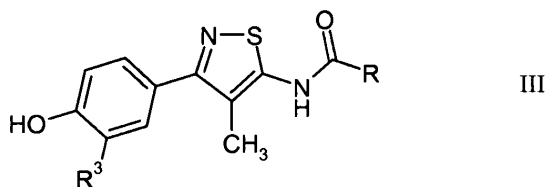


5 la cual se convierte en la tioamida de fórmula V,

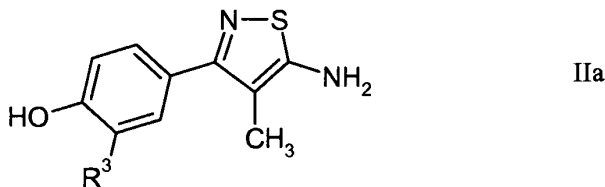


usando de manera conveniente tioacetamida. La oxidación de la tioamida de fórmula V, usando de manera conveniente peróxido de hidrógeno, proporciona el 5-aminoisotiazol de fórmula II.

Un compuesto de fórmula III

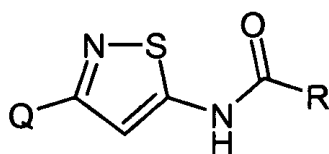


10 en la cual R-CO es (R,R)-trans-2-metilciclopropanocarbonilo y R³ es hidrógeno o flúor, proporciona otro aspecto de la invención, y puede obtenerse mediante la acilación del amino fenol correspondiente de fórmula IIa



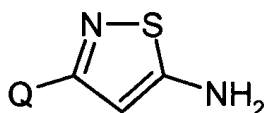
15 usando un ácido de fórmula HOOC-R, o un derivado activado del mismo. El compuesto de fórmula IIa puede obtenerse mediante la eliminación del grupo de protección de O procedente de un compuesto correspondiente, en el cual el oxígeno fenólico está protegido por un grupo de protección de O. De manera conveniente, el compuesto de fórmula IIa se obtiene mediante desmetilación de O del compuesto metoxi correspondiente de fórmula II. Un compuesto particular de fórmula III es (R,R)-N-[3-(4-hidroxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida.

20 Un compuesto de fórmula VI, en el cual X es bromo o yodo, puede obtenerse mediante la bromación o yodación de un compuesto correspondiente de fórmula VII.



VII

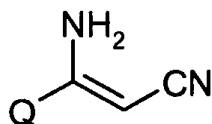
El compuesto de fórmula VII se obtiene de manera conveniente mediante la acilación de la amina correspondiente de fórmula VIII,



VIII

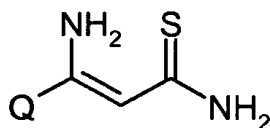
- 5 usando un ácido de fórmula HOOC-R, o un derivado activado del mismo.

La amina de fórmula VIII puede prepararse usando un procedimiento similar al descrito para la preparación de una amina de fórmula II, pero partiendo del benzonitrilo de fórmula Q-CN y acetonitrilo, para proporcionar un nitrilo de fórmula IX,



IX

- 10 la cual se convierte en una tiamida de fórmula X,

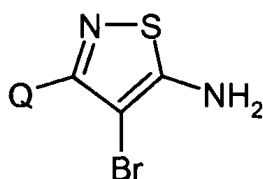


X

y ciclada de manera oxidativa para proporcionar la amina de fórmula VIII.

Como alternativa, la tioamida de fórmula X, puede tratarse con dos equivalentes (o ligeramente más, tal como 2,2 equivalentes) de bromo para dar lugar tanto a la ciclación como la bromación, con el fin de proporcionar una amina de fórmula VIIIa,

15

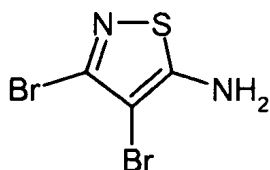


VIIIa

la cual se acila usando un ácido de fórmula HOOC-R, o un derivado activado del mismo, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula VI, en el cual X es bromo.

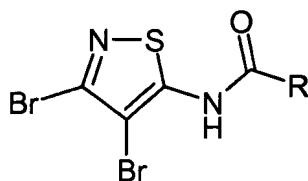
20

Una preparación alternativa adicional de un compuesto de fórmula VI, en el cual X es bromo, es como sigue. La acilación de 3,4-dibromoisotiazol-5-ilamina, de fórmula XI,



XI

usando un ácido de fórmula HOOC-R, o un derivado activado del mismo, proporciona el compuesto correspondiente de fórmula XII,



XII

el cual se reticula con un ácido borónico de fórmula $Q-B(OH)_2$, para proporcionar el compuesto de fórmula VI, en el cual X es bromo.

5 La potencia y selectividad relativa de los compuestos de la presente invención por receptores $mGlu_1$ se evaluó usando líneas de células clonales estables que expresan receptores $mGlu_1$, 2, 3, 4, 5 ó 8 recombinantes transfectados dentro de líneas de células AV12 que contienen células del transportador de glutamato (RGT) de rata EAAT 1.

Por ejemplo, de manera más detallada, los compuestos de la presente invención se evaluaron para determinar los efectos sobre respuestas de flujo de calcio inducido por glutamato usando una línea de células AV-12 que expresa la proteína del receptor de $mGlu_{1a}$ recombinante humana (véase Kingston y otros, *Neuropharmacology*, vol. 37, (no.1), págs. 1-12, (1998)). Las respuestas mediadas por el receptor $mGlu_1$ se determinaron mediante cambios en las concentraciones de calcio intracelular medidas mediante un colorante sensible al calcio fluorescente Fluo-3. Las células se cultivaron y se sembraron en placas de microvaloración de 96 pocillos. Después de 48 horas de incubación en una incubadora humidificada a 37°C, las células se cargaron con colorante Fluo-3 AM 10 μM durante 60 minutos a 25°C. El colorante extracelular no incorporado se eliminó de los pocillos mediante lavado con solución tampón y, a continuación, las placas se transfirieron a un lector de placas de imágenes fluorométrico de 96 canales (FLIPR - Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). Las lecturas de fluorescencia de la línea basal se tomaron en cuenta durante 10 segundos antes de la adición de los compuestos de ensayo mediante un dispositivo de pipeteado automático integrado con el instrumento FLIPR. Después de un retardo de 20 segundos, se agregó, a continuación, glutamato a los pocillos a una concentración del 90% de EC (10 μM) y se monitorizaron los cambios de fluorescencia durante 60 segundos. Los efectos inhibidores de los compuestos se determinaron comparando la respuesta de fluorescencia pico al glutamato en presencia y ausencia del compuesto. Los valores IC_{50} se calcularon usando un programa de ajuste de curvas logístico de 4 parámetros (software GraphPad Prism™ V4 o Activity Base™ V5.3). Los compuestos ejemplificados en la presente invención muestran un IC_{50} menor de 100 nM. Por ejemplo, para cada uno de los compuestos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 6 medidos de acuerdo con el cribado anterior es menor de 20 nM.

25 Puede llevarse a cabo un ensayo similar usando el receptor $mGlu_1$ de rata, para caracterizar adicionalmente un compuesto conjuntamente con ensayos de cribado *in vivo* en la rata.

Los compuestos de la invención han demostrado actividad *in vivo* en modelos de dolor en rata. Estos modelos de dolor bien conocidos pueden llevarse a cabo de manera conveniente tal como se resume más adelante. Por ejemplo, a dosis en las cuales no se anotaron déficit en el rendimiento en el ensayo de rodillo giratorio, el cual puede llevarse a cabo tal como se describe más adelante, el compuesto del Ejemplo 1 demostró actividad dependiente de la dosis en ratas Harlan Sprague Dawley macho en ayunas (HSD, 200-250 g) en los modelos de formalina, carrageenano, capsaicina y mantenimiento de la cola y en ratas HSD macho no en ayunas (300-350 g) para el modelo de ligamiento del nervio espinal L5/L6. Todos los datos se analizaron mediante ANOVA y el ensayo t de Dunnett usando el software estadístico JMPv4.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC), salvo que se indique lo contrario. Los datos se expresaron como medias \pm SEM. Las condiciones específicas para cada modelo se describen brevemente.

40 Modelo de formalina: El fármaco se administró antes de la formalina (50 μl , 5%), inyectado s.c. dentro de la superficie dorso-lateral de la garra posterior derecha. El comportamiento de lamido de la garra se midió en un ensayo automatizado, como número de episodios, a partir de los 0-50 minutos después de la formalina. Los datos se expresaron como episodios de comportamiento al dolor por el lamido de la garrada en la fase previa (0-5 minutos) o en la fase tardía (15-40 minutos). En este modelo, el compuesto del Ejemplo 1 demostró atenuación dependiente de la dosis del comportamiento del dolor en la fase tardía en ratas en ayuno cuando se administró a 3 a 60 mg/kg por vía bucal, 1 hora antes a la formalina y el compuesto del Ejemplo 6 demostró atenuación dependiente de la dosis cuando se administró a 1 a 30 mg/kg.

45 Modelo de ligamiento del nervio espinal L5/L6: El ligamiento apretado se llevó a cabo sobre los nervios espinales L5 y L6 (una cara solamente). Dos semanas después, se midió el comportamiento alodinia mecánico usando filamentos de von Frey, que usan incrementos de fuerzas de atado (0,5-15 g) en varios puntos de tiempo después de la administración del fármaco.

50 Modelo de carrageenano: Se inyectó carrageenano (100 μl , 3%) dentro de la superficie plantar de la garra derecha, y el fármaco se administró dos horas después del carrageenano. La hiperalgesia térmica se midió usando una fuente de calor radiante, con un corte de 30 segundos para prevenir la lesión de los tejidos. La latencia en la retirada de la garra en segundos se midió como la diferencia entre la garra inflamada y la garra izquierda no inflamada.

Modelo de capasaicina: El fármaco se administró antes de la capsaicina. La capsaicina (25 µl, 30 µg) en aceite de oliva se inyectó dentro de la superficie plantar de la garra derecha. El comportamiento alodinia mecánica se midió usando filamentos de von Frey, que usan incrementos de fuerzas de atado (0,5-15 g) a los 15 minutos y 1 hora después de la capsaicina.

- 5 Modelo de mantenimiento de la cola: Se usó una fuente de calor radiante en la base de la cola con corte de 10 segundos, para provocar la respuesta del mantenimiento de la cola en varios puntos de tiempo después de la administración del fármaco.

10 Ensayo de rodillo giratorio: Se usaron ratas Sprague Dawley macho (180-230 g, Harlan Labs, Indianapolis) para el ensayo de rodillo giratorio. La capacidad de los agonistas de mGlu₁ para inducir sedación/ataxia se examinó usando un rodillo giratorio de aceleración automática (Omnitech Electronics Inc., Columbus, OH) conectado a un ordenador PC de IBM tal como ha sido descrito anteriormente (Simmons y otros, Neuropharmacol, vol. 37, págs.25-36, (1998)). El ensayo de rodillo giratorio se llevó a cabo antes de la administración del fármaco y nuevamente a las 1, 2, 3 y 4 horas después de administración oral de, por ejemplo, 60 mg/kg de fármaco en ratas en ayunas. Los puntos de tiempo elegidos corresponden al ensayo de comportamiento en los modelos de dolor. Los animales que mantienen la postura y no se caen del rodillo giratorio se les asigna una puntuación máxima de 40 segundos. Los datos se analizaron mediante ANOVA y el ensayo t de Dunnett usando el software estadístico JMPv4.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC). Los datos se expresaron como medias±SEM.

20 De acuerdo con ello, se espera que un compuesto de la invención sea útil siempre que esté indicado el antagonismo del receptor de mGlu₁. En particular, se espera que un compuesto de la invención sea útil para el tratamiento del dolor, particularmente dolor crónico (o dolor persistente), por ejemplo dolor neuropático crónico, dolor relacionado con articulaciones/inflamatorio crónico, o dolor no inflamatorio/no neuropático crónico (dolor NINN), así como para el tratamiento de la migraña o epilepsia. De acuerdo con ello, un aspecto particular de la invención es el tratamiento de dolor neuropático crónico; otro aspecto particular de la invención es el tratamiento de dolor relacionado con articulaciones/inflamatorio crónico; y un aspecto particular adicional de la invención es el tratamiento de dolor no inflamatorio/no neuropático crónico. El dolor neuropático incluye dolor asociado con neuropatía periférica diabética y neuralgia postherpética. Además, un compuesto de la invención puede tener utilidad como un agente en el tratamiento de crisis en epilepsia o como un agente en el tratamiento de la ansiedad, así como utilidad como un agente neuroprotector después de infarto cerebral.

30 De acuerdo con ello, como otro aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento del dolor, particularmente de dolor crónico, en un mamífero, particularmente un humano, que necesita de tratamiento, que comprende la administración al mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente de la misma, en la que Q y R tienen cualquiera de los valores definidos en la presente invención anteriormente. Igualmente, el mamífero que necesita de tratamiento puede ser un animal doméstico tal como un caballo, o un animal de compañía, tal como un gato o un perro.

35 Igualmente, se proporciona un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las definiciones en la presente invención, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, para uso como un medicamento.

Además, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que Q y R tienen cualquiera de los valores definidos en la presente invención anteriormente, para uso en el tratamiento del dolor, particularmente dolor crónico.

40 Además, se proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en el que Q y R tienen cualquiera de los valores definidos en la presente invención anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor, particularmente dolor crónico.

45 Para cualquiera de las manifestaciones anteriores, una forma particular de dolor crónico es el dolor neuropático. Otra forma particular de dolor crónico es el dolor relacionado con articulaciones/inflamatorio crónico. Una forma particular adicional de dolor crónico es el dolor no inflamatorio/no neuropático crónico (dolor NINN).

50 La dosis específica de un compuesto de la invención a administrar a un paciente estará determinada, por supuesto, por las circunstancias que rodeen al caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto administrado, la cantidad de administración y el estado a tratar. Una dosis diaria típica para el tratamiento del dolor crónico puede estar entre 1 y 300 mg/día, más particularmente entre 5 y 200 mg/día, administrada en una única dosis o en dos o más dosis divididas, preferiblemente mediante administración oral. De acuerdo con ello, un compuesto de la invención puede usarse en el tratamiento de dolor existente o en tratamientos profilácticos.

55 En las preparaciones y ejemplos ilustrativos siguientes, se han usado a lo largo de los mismos los significados y abreviaturas siguientes: R-CO es (R,R9-trans-2-metilciclopropanocarbonilo; DMF, dimetilformamida; DMSO dimetil sulfóxido (perdeuterado para [-d₆] si es para RMN); equiv., equivalente(s); ES-MS, espectro de masa de ionización por electropulverización; EtOAc, acetato de etilo; FID, detección por ionización de llama; GC, cromatografía de gas; HPLC, cromatografía líquida de alta presión; LCMS, espectro de masa acoplado a cromatografía líquida; MeOH, metanol; MTBE, metil t-butil éter; NMR, espectro o espectroscopia de resonancia magnética nuclear; TEA, trietilamina; TFA, ácido trifluoroacético; THF, tetrahidrofurano; TLC, cromatografía de capa fina; UV, (detección) ultravioleta;

ca, aproximadamente; ee, exceso enantiomérico; Ph, fenilo; sat., saturado. Los reactivos se obtuvieron procedentes de una diversidad de fuentes comerciales. Los disolventes se eliminaron, generalmente, bajo presión reducida (evaporaron). En algunas preparaciones, los rendimientos indicados son rendimientos brutos representativos para productos que se aislaron mediante evaporación o filtración y se usaron directamente sin purificación adicional.

5 Preparación de (R,R)-2-metilciclopropanocarboxilato de bencilo:

Se preparó un cloruro de oxalilo 2,0 M en solución de diclorometano, agregando con agitación cloruro de oxalilo al 98% (110,0 ml) a diclorometano anhidro (600,0 ml). La solución resultante de cloruro de oxalilo (1,20 mol) se agregó gota a gota a lo largo de 1 hora a una solución agitada de ácido 2-metilciclopropanocarboxílico (producto comercialmente disponible que es una mezcla cis-trans, 120,0 g, 1,20 mol) en tolueno (800,0 ml) conteniendo DMF (0,6 ml, 7,8 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente; a continuación, se agregó gota a gota a una solución de alcohol bencílico (114,0 ml, 1,10 mol), THF anhidro (800,0 ml), y piridina (194,0 ml, 2,41 mol) a lo largo de 1,5 horas. La mezcla se agitó durante 1 hora más después de la adición, se repartió entre acetato de etilo (2 litros) y carbonato potásico acuoso al 10% (2 litros); y la fase orgánica se lavó (carbonato potásico acuoso al 10% (2 litros) y salmuera (2 litros)), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta un líquido. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos, proporcionó el producto principal, trans-2-metilciclopropanocarboxilato de bencilo en forma de un líquido incoloro, transparente (193,8 g, 93%).

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,38 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 1,42 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,06 (d, J= 6,0 Hz, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,74 (m, 1H).

El ester racémico (189 g) se separó mediante HPLC quiral.: Condiciones de preparación: usando el Procedimiento de reciclado en régimen permanente: Columna: Chiracel OJ, 8 x 32 cm; Eluyente: isopropanol/heptano, 10/90; Velocidad de flujo: 375 ml/min; Visualización: UV a 220 nm; Tiempo del ciclo: 7,1 min, aprox.; Carga: 21 ml/inyección, aprox. (0,5 g de carga) con muestra disuelta en eluyente a una concentración de 0,025 mg/ml, para proporcionar (R,R)-trans-2-metilciclopropanocarboxilato de bencilo (73 g) en más del 99,7% ee mediante HPLC quiral. Condiciones analíticas: Chiracel OJ, 4,6 x 250 mm; Eluyente: isopropanol/heptano, 10/90; Velocidad de flujo: 1,0 ml/min; Visualización: UV a 220 nm; Tiempos de retención: 6,5 min y 7,2 min.

Preparación alternativa de (R,R)-2-metilciclopropanocarboxilato de bencilo:

Una mezcla de ácido 2-metilciclopropanocarboxílico (producto comercial que es una mezcla cis-trans, 75,0 g, 0,75 mol) y NaOH 1 N (900 ml, 0,90 mol), se calentó y agitó a 45°C. A la solución en agitación se agregó bromuro de bencilo (131,0 ml, 1,10 mol) y cloruro de metiltrialquil(C₈-C₁₀)amonio (Adogen™ 464, 37,5 g). La mezcla se agitó a 40-45°C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con éter etílico (800 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta un líquido. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos con incrementos graduales hasta acetato de etilo al 5% en hexanos, proporcionó el trans-2-metilciclopropanocarboxilato de bencilo racémico en forma de un líquido (132,2 g, 93%). RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 7,40 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 1,43 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,06 (d, J= 6,0 Hz, 3H), 1,02 (m, 2H), 0,74 (m, 1H). [Nota: si la RMN revela la presencia de una cantidad menor de cis-isómero, este es eliminable mediante separación por HPLC quiral, la cual puede llevarse a cabo tal como se ha descrito anteriormente].

Preparación alternativa de ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico, también descrito como ácido (R,R)-trans-2-metilciclopropanocarboxílico:

A. Preparación de ácido 2-metilciclopropanocarboxílico racémico:

40 i. Dimetiloxosulfonio metilida (solución en DMSO):

A una suspensión agitada bajo nitrógeno de yoduro de trimetilsulfoxonio (2,47 kg, 1,05 equivalentes) en DMSO (8,00 litros), se agregó hidróxido potásico (90% en peso, 0,69 kg, 1,05 equivalentes) en forma de porciones en porciones de 100 gramos. (Como alternativa, puede agregarse la base de una sola vez, en cuyo caso se produce una exoterma). Se agregó DMSO adicional (4,00 litros) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la mezcla se volvió homogénea (excepto por algunos gránulos de KOH no disueltos, los cuales no se agregaron en la etapa siguiente) y se completó la formación del compuesto (aproximadamente 2-2,5 horas).

ii. 2-metilciclopropanocarboxilato de etilo:

A una solución de trans-crotonato de etilo (1,20 kg, 1,31 litros, 1,00 equivalentes) en DMSO (3,00 litros) a temperatura ambiente, se agregó la solución del compuesto obtenido anteriormente a lo largo de 30 minutos, mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía a aproximadamente 15-20°C. El progreso de la reacción se siguió mediante análisis por cromatografía de gas (GC, véase condiciones más adelante), hasta que se observó únicamente una pequeña cantidad de crotonato residual con relación al 2-metilciclopropanocarboxilato (aproximadamente 20-24 horas). La mezcla de reacción se separó en dos porciones iguales (8,5 litros) para fines de manipulación; cada porción se trató como sigue: se agregó metil t-butil éter (MTBE, 6 litros), y la mezcla bifásica se enfrió a 15°C antes de la adición gota a gota de agua (6 litros) a lo largo de aproximadamente 45 minutos mientras se mantenía la temperatura por debajo de 23°C. Después de separarse las fases, la fase orgánica se lavó dos veces con salmuera al

100%; y el disolvente se eliminó suavemente bajo vacío (40 kPa, temperatura del baño 35°C), proporcionando el 2-metilciclopropanocarboxilato de etilo (1,00 kg, 26,8%) conteniendo aproximadamente 3,3 equivalentes de MTBE. Procedimiento GC: columna: Varian VF-1ms, long: 60 m, diámetro 320 µm, espesor: 1 µm; gas: helio; T^o: desde 80 hasta 300°C a lo largo de 30 minutos; tiempo de ensayo: 35 min; detección: FID; muestra directamente diluida en metanol.

iii. Acido 2-metilciclopropanocarboxílico:

La mezcla anterior conteniendo 2-metilciclopropanocarboxilato de etilo (1,00 kg, 1,00 mol, 1,00 equivalentes) se combinó con agua (4,00 litros) y solución de hidróxido sódico 10,4 M (0,32 litros, 1,20 equivalentes), y la mezcla se calentó a 46°C conforme se destiló gradualmente el MTBE. (Cuando se encontró éster en una fracción de destilado de MTBE mediante cromatografía de gas, esta se devolvió a la mezcla de reacción; y se destiló nuevamente el MTBE). Cuando el análisis mediante cromatografía de gas no mostró éster remanente en la mezcla de reacción (aproximadamente 1-4 horas), este se enfrió a 20°C, se agregaron el destilado y el MTBE adicional (2 litros), y las capas se separaron. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 12,18 M y se extrajo con MTBE (3 x 4 litros). El MTBE se destiló cuidadosamente bajo vacío (por ejemplo, 40 kPa y, a continuación, 20 kPa; temperatura del baño 30°C) a partir de los extractos orgánicos combinados, proporcionando ácido 2-metilciclopropanocarboxílico racémico que contenía una pequeña cantidad de MTBE residual, el cual se usó directamente para su resolución. (El análisis de una preparación típica mediante cromatografía de gas y NMR mosró un rendimiento de 0,99 equivalentes de ácido 2-metilciclopropanocarboxílico racémico conteniendo 1,7% de isómero cis y 0,3 equivalentes de MTBE).

B. Preparación de sal (1:1) (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol del ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico, también descrita como sal (1:1) (S)-fenilalaninol del ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico:

Se disolvió ácido trans-2-metilciclopropanocarboxílico racémico (20 g, 0,2 mol) en acetato de etilo (200 ml). Se agregó (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol [también conocido como (S)-fenilalaninol] (15,6 g, 0,103 mol, 0,51 equivalentes) en una sola porción, y la mezcla se calentó a 65-70°C. Después de cristalización, la cual puede facilitarse mediante sembrado, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y, a continuación, se filtró, y los cristales se lavaron con acetato de etilo (2 x 15 ml). Los cristales se secaron a 40°C bajo vacío durante 3 horas: 18,4 g de masa (37% de rendimiento molar, composición enantiomérica mediante GC quiral: 85/15, procedimiento quiral más adelante). Los cristales se volvieron a suspender en 370 ml de acetato de etilo; la suspensión se calentó hasta reflujo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente durante una noche, y los cristales se filtraron, se lavaron y se secaron como anteriormente: 16,7 g de masa (91% de rendimiento, composición quiral 96/4). Una segunda purificación en acetato de etilo (170 ml) como anteriormente, proporcionó sal (1:1) (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol del ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (16,12 g, 96,5% de rendimiento, composición quiral 99/1 = 98% ee; 32% de rendimiento total a partir de ácido trans-2-metilciclopropanocarboxílico racémico).

RMN-¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,47 (m, 1H), 0,84 (m, 1H), 1,01 (d, 3H), 1,07 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,35 (d, 2H), 5,0-5,2 (ancho, 4H), 7,2 (m, 3H), 7,3 (dd, 2H); p.fus. de la sal (98% ee) 130-131°C. Procedimiento de GC quiral: Columna: Hydrodex B-PM; gas portador: helio; Inyector T^o: 200°C; presión: 207 kPa; relación de corte: 1/100; detección: FID, 230°C; flujo: 50 ml/min; volumen de inyección: 1 microlitro; T^o inicial: 130°C. Tiempo de retención del enantiómero R,R: 8,3 min (8,8 min para el enantiómero S,S).

Preparación de la muestra: La sal (aprox. 10 mg) se disolvió en HCl 1 N (aprox. 1 ml) y el ácido libre se extrajo con acetato de etilo (aprox. 1 ml). El extracto de acetato de etilo se inyectó directamente en GC.

C. Preparación de ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico:

A la sal (1:1) (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol del ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (12,6 g, 0,05 mol) se agregó HCl acuoso 1 N (100 ml, 0,1 mol). Después de 10 minutos de agitación, la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo vacío (40-45°C/20 kPa), proporcionando ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (5 g, 100%) en forma de un aceite incoloro.

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0,75 (m, 1H), 1,1 (d, 3H), 1,2 (m, 1H), 1,3 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 11,0 (ancho, 1H),

Preparación encadenada de ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico para la formación de sal (1:1) (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol del ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico:

i. Dimeriloxosulfonio metilida (solución en DMSO):

A una suspensión agitada bajo nitrógeno de yoduro de trimetilsulfoxonio (1,18 equivalentes) en DMSO (aprox. 3,3 ml por g de yoduro), se agregó b-butóxido de potasio (1,05 equivalentes) en una sola vez. Se produjo una exotermia. La mezcla de reacción se agitó a 20-35°C hasta que la mezcla se volvió homogénea y se completó la formación del compuesto.

ii. 2-metilciclopropanocarboxilato de etilo:

Una solución de trans-crotonato de etilo (1,00 equivalentes) en DMSO (3 ml por gramo de éster) se calentó a 80°C. A dicha solución se agregó, lentamente, la solución del compuesto obtenido anteriormente mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantenía a 80°C. Después de una adición/tiempo de reacción típico de una hora, el análisis por cromatografía de gas (tal como se ha indicado anteriormente) mostró únicamente una pequeña cantidad de crotonato de etilo residual con respecto al 2-metilciclopropanocarboxilato de etilo.

iii. Acido 2-metilciclopropanocarboxílico:

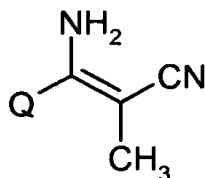
La mezcla anterior se enfrió a 20°C, y se agregó KOH acuoso (5% p/p, aproximadamente 1,14 equivalentes de KOH) a lo largo de 15 minutos, mientras se mantenía la temperatura de la mezcla de reacción a 20-30°C. La mezcla de reacción se agitó durante un tiempo adicional de 2 a 3 horas (hasta que la cromatografía de gas, tal como anteriormente, no indicó éster residual). La solución resultante (pH aproximadamente 12 mediante papel de pH) se acidificó a pH 2-3 a 20-23°C mediante adición lenta de HCl 1,5 N; a continuación, se extrajo con tres porciones de acetato de isopropilo (cada porción de 5 ml por gramo de trans-crotonato de etilo de partida). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera al 15% y se evaporó parcialmente mediante destilación bajo vacío de 10-30 kPa con una temperatura del baño de 45°C (y se volvió a diluir con acetato de isopropilo, cuando fue necesario), proporcionando una solución que correspondía a aproximadamente 10 ml por g calculado de ácido 2-metilciclopropanocarboxílico para uso en la resolución usando un procedimiento similar al descrito anteriormente.

Preparación alternativa de ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico:

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó hexillitio (2,3 M en hexanos, 8 ml, 18,4 mmol) gota a gota a lo largo de 20 minutos a fosfonoacetato de trietilo (4,5 g, 19,67 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano anhidro (40 ml) manteniendo la temperatura entre 19°C y 25°C. Después de 30 minutos, se agregó óxido de (S)-propileno (1,17 g, 20,15 mmol), y la mezcla se transfirió a un reactor de presión (Parr) de acero inoxidable de 160 ml. La mezcla se calentó a 150°C dentro de un intervalo de 15 minutos y se agitó a esta temperatura durante 16 horas. (El análisis mediante RMN de la mezcla bruta indica >95% de conversión a (R,R)-2-metilciclopropanocarboxilato de etilo).

Se agregó agua (50 ml) y NaOH acuoso al 30% (25 ml), y la mezcla bifásica se agitó a reflujo durante 5 horas. Las capas se separaron y la fase orgánica se descartó. Se agregó HCl acuoso al 37% (25 ml) a la capa acuosa, y la mezcla se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 50 ml). La capa orgánica, conteniendo ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico, se lavó con NaCl acuoso al 10% (3 x 25 ml) y se evaporó parcialmente bajo vacío hasta una masa total de 14,5 g antes de agregar (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol [también conocido como (S)-fenilalaninol] (3,01 g, 19,91 mmol) en una sola porción, produciendo la cristalización espontánea de sal (1:1) (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol del ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico. La suspensión se agitó durante una noche. Los cristales se filtraron, se lavaron con acetato de isopropilo (4 ml) y se secaron a 40°C bajo vacío, proporcionando la sal (1:1) (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol del ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (3,4 g, 69% de rendimiento total). GC quiral: >98% ee. (Como alternativa, el ácido puede aislarse de manera conveniente en forma de la sal (1:1) dicitohexilamina).

La sal puede convertirse en ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico usando un procedimiento similar al descrito anteriormente.

Preparación de un nitrilo de fórmula IV

IV

Excepto que se describa de otra forma, se preparó un nitrilo de fórmula IV, conteniendo el valor indicado de Q, usando el benzonitrilo correspondiente de fórmula Q-CN y propionitrilo y un procedimiento similar al de la Preparación IV-1, a continuación.

Preparación IV-1, Q = 4-metoxifenilo:

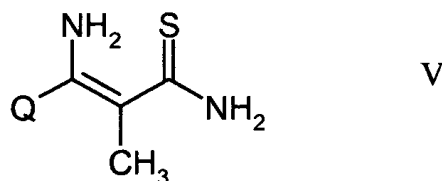
Se combinó 4-metoxibenzonitrilo (50,0 g, 376 mmol), t-butóxido de potasio (84,2 g, 752 mmol), propionitrilo (62,0 g, 1,130 mmol) y tolueno (1,880 ml) y se agitó durante 72 horas. Se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. Se evaporó la solución orgánica y se cristalizó a partir de hexano/EtOAc, proporcionando 3-amino-3-(4-metoxifenil)-2-metilacrilonitrilo. Rendimiento: 35,1%. ES-MS: m/e 189,2 (m+1).

Preparación IV-6, Q = 4-clorofenilo:

5 En un matraz de fondo redondo de 2 litros (provisto con cierre de caucho, atmósfera de nitrógeno y varilla de agitación), se combinó 4-clorobenzonitrilo (60,0 g, 1,00 equiv., 432 mmol), propionitrilo (61,2 ml, 2,00 equiv., 864 mmol), tetrahidrofurano (43,2 ml) y t-butoxido de potasio 1,0 M en t-butanol (alcohol terc-butílico, obtenido de potasio, 475 ml, 1,10 equiv.; 475 mmol) y se agitó durante 24 horas. Se interrumpió con NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica 2 veces con salmuera, se secó (K₂CO₃), se filtró, y se concentró hasta sequedad. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre sílice, eluyendo con 15:85 a 50:50 de acetato de etilo/hexano, proporcionó 3-amino-3-(4-clorofenil)-2-metilacrilonitrilo (en forma de una mezcla E-/Z- sin caracterizar). Rendimiento: 49,5% LCMS: 193,0 (m+1).

10 Preparación IV-7, Q = 4-bromofenilo: 3-amino-3-(4-bromofenil)-2-metilacrilonitrilo.

Preparación de una tiamina de fórmula V



Excepto que se describa de otra forma, se preparó una tiamida de fórmula V, conteniendo el valor indicado de Q, usando el nitrilo correspondiente de fórmula IV y un procedimiento similar al de la Preparación V-1, a continuación.

15 Preparación V-1, Q = 4-metoxifenilo:

Se agregó HCl (4 N en dioxano, 659 ml, 2,640 mmol) a una solución de 3-amino-3-(4-metoxifenil)-2-metilacrilonitrilo (24,8 g, 132 mmol), tioacetamida (19,8 g, 264 mmol) y dioxano (132 ml) bajo nitrógeno seco. Se agitó durante 2 horas. Se evaporó, se diluyó el sólido con dioxano (20 ml) y se agregó TEA seca (40 ml). Se agregó K₂CO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se evaporó y se cristalizó a partir de CHCl₃/hexano (95/5) y, a continuación, se cristalizó a partir de MeOH/H₂O para eliminar el exceso de tioacetamida, proporcionando 3-amino-3-(4-metoxifenil)-2-metilacrilamida. Rendimiento: 90,8%.

20

Preparación V-6, Q = 4-clorofenilo:

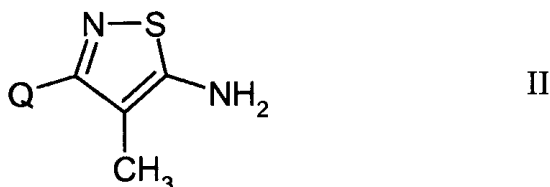
Se agregó cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 858 ml, 16,0 equiv., 3,43 mol) a una mezcla E-/Z- de 3-amino-3-(4-clorofenil)-2-metilacrilonitrilo (41,3 g, 1,00 equiv., 214,4 mmol) y tioacetamida (32,71 g, 2 equiv., 2,00 equiv.; 428,8 mmol) en un matraz de fondo redondo de 2 litros RBF (provisto de cierre de caucho, atmósfera de nitrógeno, varilla de agitación y baño de enfriamiento). La solución se mantuvo por debajo de 30°C con un baño de hielo hasta que se completó la adición. Se retiró el baño de hielo, se agitó durante 2 horas, y la mezcla se agregó lentamente a 1,5 litros de NH₄OH acuoso al 30% en un baño de hielo con agitación. La mezcla se extrajo 2 veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó 2 veces con salmuera, se secó (K₂CO₃), se filtró, y se concentró hasta sequedad. La mezcla se cristalizó a partir de hexano y cloroformo (10/90). El sólido resultante se trituró a partir de etanol y agua (10/90), proporcionando 3-amino-3-(4-clorofenil)-2-metilacrilamida (en forma de una mezcla E-/Z- sin caracterizar). Rendimiento: 82,3%. RMN-¹H (CD₃OD) δ 9,95 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,28 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,11 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,099 (s, 3H).

25

30

Preparación V-7, Q = 4-bromofenilo: 3-amino-3-(4-bromofenil)-2-metilacrilamida.

35 Preparación de una amina de fórmula II



Excepto que se describa de otra forma, se preparó una amina de fórmula II, conteniendo el valor indicado de Q, usando la tioamida correspondiente de fórmula V y un procedimiento similar al de la Preparación II-1, a continuación.

Preparación II-1, Q = 4-metoxifenilo:

40 Se agregó peróxido de hidrógeno (30% en peso, 2,39 g, 70,3 mmol) a una solución de 3-amino-3-(4-metoxifenil)-2-metilacrilamida (7,800 g, 35,135 mmol), en metanol (703 ml). Se agitó durante 3 horas. La reacción se interrumpió

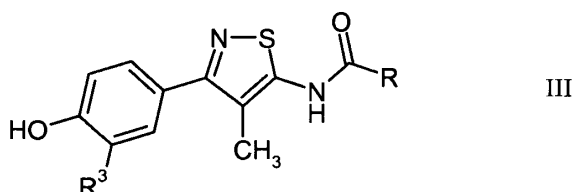
con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20% en agua) y se evaporó hasta 100 ml. Se diluyó con EtOAc (500 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se evaporó y se cristalizó a partir de EtOAc/hexano, proporcionando 3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina. Rendimiento: 88,2%. ES-MS: 221,0 (m+1).

Preparación II-6, Q = 4-clorofenilo:

- 5 En un matraz de fondo redondo de 2 litros (provisto con varilla de agitación) se combinó (E/Z)-3-amino-3-(4-clorofenil)-2-metilacrilamida (40,0 g, 1,00 equiv., 176 mmol), metanol (882 ml, 21,80 mmol) y peróxido de hidrógeno (30% en peso, 14,2 ml, 1,40 equiv., 247 mmol). Se agitó durante 2 horas y, a continuación, se interrumpió la reacción con $\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (20% en agua) y se diluyó con agua (1 litro). La mezcla acuosa se concentró bajo vacío hasta 1 litro de volumen. Se agregó hexano y acetato de etilo (95/5) (500 ml), y se agitó vigorosamente durante 20 minutos.
- 10 Se filtró, se lavó con agua y, a continuación, con hexano; la torta resultante se secó bajo vacío, proporcionando 3-(4-clorofenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina. Rendimiento: 64,1%. LCMS: 225,0 (m+1).

Preparación II-7, Q = 4-bromofenilo: 3-(4-bromofenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina. ES-MS: m/e 257,0 (m+1).

Preparación de un fenol de fórmula III



- 15 Se preparó un fenol de fórmula III, en el cual R^3 tiene el valor indicado y R-CO es (R,R)-2-metilciclopropanocarboxilo, usando el compuesto correspondiente de fórmula II, en el cual R^1 es metilo y un procedimiento similar al de la Preparación III-1, a continuación.

Preparación III-1, $\text{R}^3 = \text{H}$: (R,R)-N-[3-(4-hidroxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida.

A. 4-(5-amino-4-metilisotiazol-3-il)fenol.

- 20 Se agregó tribromuro de boro (0,227 g, 0,909 mmol) a una solución de 3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina (0,100 g, 0,455 mmol) en diclorometano (5 ml) a -20°C . Se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agitó durante 4 horas y se interrumpió con HCl 1 N. Se extrajo con EtOAc (2 veces, 50 ml). Se secó (MgSO_4) y se evaporó. El producto se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional. Rendimiento: 106,8%. ES-MS: m/e 207,0 (m+1).

- 25 B. (R,R)-N-[3-(4-hidroxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida.

- Se agregó cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano, 0,291 ml, 0,583 mmol) a una solución agitada de ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (0,06 g, 0,58 mmol) y DMF (1 gota - catalítica) en tolueno (1 ml). Se agitó durante 3 horas y se agregó el cloruro de ácido recién formado a una solución agitada de 4-(5-amino-4-metilisotiazol-3-il)fenol (0,060 g, 0,291 mmol) y piridina (0,07 g, 0,87 mmol) en THF (1 ml). Se agitó durante 1 hora y se diluyó con EtOAc (300 ml) y se lavó con NaOH 1 N (2 veces, 100 ml) y, a continuación, con agua (100 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se cristalizó a partir de cloroforno y hexano. Rendimiento: 64,6%. ES-MS: m/e 289,0 (m+1).
- 30

Preparación de un nitrilo de fórmula IX



- 35 Excepto que se describa de otra forma, se preparó un nitrilo de fórmula IX, conteniendo el valor indicado de Q, usando el benzonitrilo correspondiente de fórmula Q-CN y acetonitrilo y un procedimiento similar al de la Preparación IX-2, a continuación.

Preparación IX-2, Q = 3-fluoro-4-metoxifenilo:

- 40 Se combinó 3-fluoro-4-metoxibenzonitrilo (25,000 g, 165,563 mmol) y acetonitrilo (13,576 g, 331,126 mmol) y THF (33 ml). Se agregó t-butoxido de potasio en THF (1 M, 182,1 ml, 182,1 mmol) con agitación. Se agitó durante una noche. Se diluyó con NaHCO_3 saturado y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se evaporó y se cristalizó a partir de hexano/EtOAc, proporcionando 3-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)acrilonitrilo. Rendimiento: 78,6%. ES-MS: m/e 193,0 (m+1).

Preparación IX-4, Q = Fenilo: 3-amino-3-fenilacrilonitrilo.

Preparación IX-8, Q = 3,4-diclorofenilo:

5 Usando un procedimiento similar al de la Preparación IX-2, pero usando 1,5 equivalentes de t-butóxido de potasio y 1,5 equivalentes de acetonitrilo por 1 equivalente de 3,4-diclorobenzonitrilo, se obtuvo 3-amino-3-(3,4-diclorofenil)acrilonitrilo.

Preparación IX-9, Q = 4-(metiltio)fenilo:

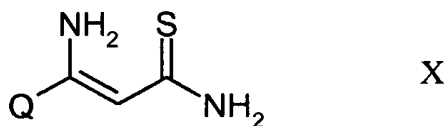
Usando un procedimiento similar al de la Preparación IX-2, pero usando 1,5 equivalentes de t-butóxido de potasio y 1,5 equivalentes de acetonitrilo por 1 equivalente de 4-(metiltio)benzonitrilo, se obtuvo 3-amino-3-[4-(metiltio)fenil]acrilonitrilo.

10 Preparación IX-10, Q = 4-(1,1-difluoroetil)fenilo: 3-amino-3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]acrilonitrilo.

El 4-(1,1-difluoroetil)benzonitrilo de partida para la preparación IX-10 se obtuvo tal como sigue:

15 Se agregó trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminoazufre (30,516 g, 137,931 mmol) a 4-acetilbenzonitrilo (10,000 g, 68,966 mmol) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno en un matraz de Teflon durante 24 horas. Se diluyó con diclorometano, seguido de NaHCO₃ saturado en exceso para interrumpir la reacción. Se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano y EtOAc (gradiente de 3-30%), proporcionó 4-(1,1-difluoroetil)benzonitrilo. Rendimiento: 68,6%.

Preparación de una tioamida de fórmula X



20 Excepto que se describa de otra forma, se preparó una tioamida de fórmula X, conteniendo el valor indicado de Q, usando el nitrilo correspondiente de fórmula IX y un procedimiento similar al de la Preparación X-2, a continuación.

Preparación X-2, Q = 3-fluoro-4-metoxifenilo:

25 Se agregó dioxano (65 ml) a 3-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)acrilonitrilo (25,0 g, 130 mmol) y tioacetamida (19,5 g, 260 mmol); a continuación, se agregó HCl 4 N en dioxano (650 ml, 2,6000 mmol) y se dejó agitando la reacción durante 4-8 horas hasta que esta se completó mediante determinación por TLC. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad; a continuación, se agregó dioxano (200 ml); se agregó TEA lentamente (secada con K₂CO₃, 1000 ml); y a continuación, se agregó K₂CO₃ saturado (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (2000 ml). La fase orgánica se secó (K₂CO₃) y se evaporó, proporcionando 3-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)tioacrilamida. Rendimiento: 98,5%. ES-MS: m/e 227,0 (m+1).

Preparación X-4, Q = Fenilo: 3-amino-3-(fenil)tioacrilamida.

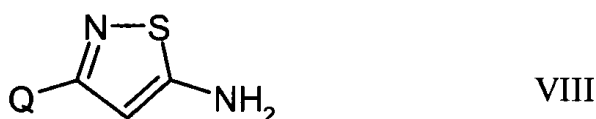
30 Preparación X-8, Q = 3,4-diclorofenilo: 3-amino-3-(3,4-diclorofenil)tioacrilamida.

Preparación X-9, Q = 4-(metiltio)fenilo: 3-amino-3-[4-metiltio]fenil]tioacrilamida.

Preparación X-10, Q = 4-(1,1-difluoroetil)fenilo:

35 Se agregó ácido difenilfosfínico (13,2 g, 52,9 mmol) a una solución de 3-amino-3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]acrilonitrilo (5,50 g, 26,4 mmol) en propan-2-ol (264 ml). Se calentó a 45°C durante 4 horas. Se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con salmuera 3x (100 ml), y se evaporó. La cristalización a partir de EtOAc/hexano, proporcionó 3-amino-3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]tioacrilamida. Rendimiento: 67,2%. ES-MS: m/e 243,0 (m+1).

Preparación de una amina de fórmula VIII



40 Excepto que se describa de otra forma, se preparó una amina de fórmula VIII, conteniendo el valor indicado de Q, usando la tioamida correspondiente de fórmula X y un procedimiento similar al de la Preparación VIII-2, a continuación.

Preparación VIII-2, Q = 3-fluoro-4-metoxifenilo:

5 Se agregó peróxido de hidrógeno (30% en agua, 8,73 g, 257 mmol) a 3-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)tioacrilamida (29,0 g, 128 mmol) en metanol (1,283 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20% en agua) y se concentró hasta sequedad. Se diluyó con EtOAc (900 ml) y agua (900 ml), la fase orgánica se recogió, y se evaporó. Se cristalizó a partir de EtOAc/hexanos, proporcionando 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)isotiazol-5-ilamina (1 g). La cromatografía del licor madre (25 g) sobre gel de sílice, eluyendo con 25-50% de EtOAc en hexanos, proporcionó producto adicional. En un caso, un accidente en la carga de la columna condujo a una pérdida de $\frac{1}{2}$ del material, pero se recuperó material limpio adicional procedente de la cromatografía (1 g). Rendimiento: 12,2%. ES-MS: m/e 225,0 (m+1).

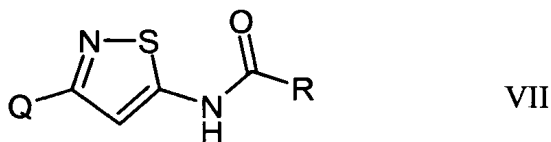
10 Preparación VIII-4, Q = Fenilo: 3-fenilisotiazol-5-ilamina. ES-MS: m/e 177,2 (m+1).

Preparación VIII-8, Q = 3,4-diclorofenilo: 3-(3,4-diclorofenil)isotiazol-5-ilamina. ES-MS: m/e 247,0 (m+1).

Preparación VIII-9, Q = 4-(metiltio)fenilo: 3-[4-metiltio]fenil]isotiazol-5-ilamina. ES-MS: m/e 222,3 (m+1).

Preparación VIII-10, Q = 4-(1,1-difluoroetil)fenilo: 3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]isotiazol-5-ilamina. ES-MS: m/e 242,1 (m+1).

15 Preparación de un isotiazol de fórmula VII



Excepto que se describa de otra forma, se preparó una amida de fórmula VII, conteniendo el valor indicado de Q, usando la amina correspondiente de fórmula VIII y un procedimiento similar al de la Preparación VII-2, a continuación.

20 Preparación VII-1, Q = 4-metoxifenilo:

Usando el éster bencilo y trimetilaluminio:

A una suspensión agitada de 3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-ilamina (5,0 g, 24,3 mmol) en diclorometano anhidro (230 ml), enfriado a 0-5°C, se agregó trimetilaluminio (2,0 M en tolueno, 12,1 ml, 24,2 mmol) mediante una jeringuilla. La solución se agitó durante 5 minutos, y se agregó (R,R)-2-metilciclopropanocarboxilato de bencilo (4,6 g, 24,21 mmol) con la ayuda de diclorometano anhidro (10 ml). A continuación, la mezcla se calentó a 40-45°C con flujo de N_2 (válvula de purgado de aguja) para eliminar lentamente el disolvente. Después de 2 horas, la mayor parte del diclorometano se había eliminado, y la temperatura interna se elevó hasta aproximadamente 50°C. La solución se agitó durante 3 horas, se enfrió, y se interrumpió cuidadosamente con la adición gota a gota, de agua seguido de HCl 0,1 N bajo una buena corriente de N_2 . A continuación, el residuo resultante se repartió entre acetato de etilo (400 ml) y HCl 0,1 N (400 ml). La capa orgánica se secó sobre carbonato potásico, se filtró, y se evaporó hasta un pequeño volumen. La suspensión resultante se diluyó con hexanos y el sólido se filtró, proporcionando 5,9 g de producto bruto, el cual se volvió a suspender en MTBE (100 ml), se calentó a reflujo suave durante 1 hora, y se enfrió a temperatura ambiente. Después de dejarlo reposar durante 1 hora, el sólido se filtró y se secó (20 mm de Hg, 40°C), proporcionando (R,R)-N-[3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida (5,2 g, 75%). RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,10 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,09 (m, 1H), 0,80 (m, 1H). ES-MS: m/e 289 (m+H).

25

30

35

Preparación VII-2, Q = 3-fluoro-4-metoxifenilo:

Usando el éster bencilo y trimetilaluminio:

Se agregó (R,R)-2-metilciclopropanocarboxilato de bencilo (0,55 g, 2,89 mmol) a una solución a 0°C de 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)isotiazol-5-ilamina (0,59 g, 2,63 mmol) y trimetilaluminio (2,0 M en tolueno, 5,26 mmol) en diclorometano (5 ml) y se dejó a la reacción calentarse de manera natural a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 40°C y se dejó en agitación durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y HCl 1 N (40 ml) y agua (100 ml), se recogió la fase orgánica y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 25-50% de EtOAc en hexano, proporcionó (R,R)-N-[3-(3-fluoro-4-metoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. Rendimiento: 55,9%. ES-MS: m/e 307,0 (m+1).

40

45

Preparación VII-4, Q = Fenilo: (R,R)-2-metil-N-(3-fenilisotiazol-5-il)ciclopropanocarboxamida. ES-MS: m/e 259,2 (m+1).

Preparación VII-8, Q = 3,4-diclorofenilo: (R,R)-N-[3-(3,4-diclorofenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS: m/e 328,0 (m+1).

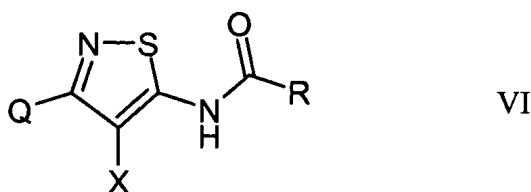
Preparación VII-9, Q = 4-(metiltio)fenilo: (R,R)-N-[3-[4-(metiltio)fenil]isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS: m/e 305,2 (m+1).

5 Preparación VII-10, Q = 4-(1,1-difluoroetil)fenilo:

Usando el éster bencilo y t-butóxido de potasio:

10 Se mezcló 3-[4-(1,1-difluorometil)fenil]isotiazol-5-ilamina (0,200 g, 0,833 mmol), (R,R)-2-metilciclopropanocarboxilato de bencilo (0,238 g, 1,250 mmol) y t-butóxido de potasio (0,190 g, 1,667 mmol) durante 1 hora. Se diluyó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10% en CHCl₃, proporcionó (R,R)-N-[3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. Rendimiento 50,3%. ES-MS: m/e 323,3 (m+1).

Preparación de un 4-bromoisotiazol de fórmula VI, X = Br



15 Excepto que se describa de otra forma, se preparó una amida de fórmula VI, en la cual X es bromo, conteniendo el valor indicado de Q, usando la amida correspondiente de fórmula VII y un procedimiento similar al de la Preparación VI-2, a continuación.

Preparación VI-2, Q = 3-fluoro-4-metoxifenilo:

20 Se agregó bromo (0,15 ml, 0,47 g, 2,94 mmol) a (R,R)-N-[3-(3-fluoro-4-metoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida (0,45 g, 1,47 mmol) en diclorometano (3 ml), gota a gota. Se monitorizó mediante TLC y se interrumpió la adición de bromo cuando la reacción se completó. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se vertió en Na₂S₂O₃ acuoso (1 N). La fase orgánica se recogió, se lavó con salmuera (50 ml) y agua (80 ml), y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-50% de EtOAc en hexano, proporcionó (R,R)-N-[4-bromo-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. Rendimiento 97,1%. ES-MS: m/e 387,0 (m+1).

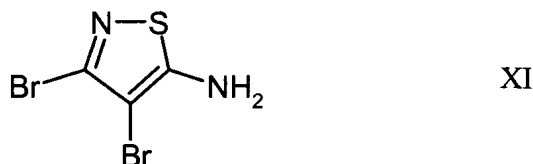
25 Preparación VI-4, Q = Fenilo: (R,R)-N-[4-bromo-3-fenilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS: m/e 339,1 (m+1).

Preparación VI-8, Q = 3,4-diclorofenilo: (R,R)-N-[4-bromo-3-(3,4-diclorofenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS: m/e 406,8 (m+1).

Preparación VI-9, Q = 4-(metiltio)fenilo: (R,R)-N-[4-bromo-3-[4-metiltio)fenil]isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS: m/e 385,0 (m+1).

30 Preparación VI-10, Q = 4-(1,1-difluoroetil)fenilo: (R,R)-N-[4-bromo-3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS: m/e 403,0 (m+1).

Preparación de 3,4-dibromoisotiazol de fórmula XI

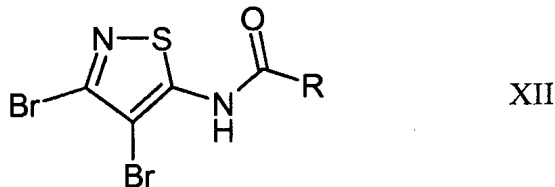


35 A una solución en agitación de 2-cianotioacetamida (39,5 g, 0,395 mmol) en diclorometano (700 ml) a 0°C, se agregó ácido acético glacial (79 ml). A continuación, se agregó una solución de bromo (43,0 ml, 0,840 mmol) en diclorometano (395 ml), gota a gota, a lo largo de 2 horas mientras se mantenía la temperatura a 0°C. La mezcla se agitó 1 hora más en frío y, a continuación, se interrumpió mediante la adición a bisulfito sódico acuoso al 10% (300 ml). La capa acuosa se trató con carbonato sódico acuoso 2 N hasta pH 9, se llevó a temperatura ambiente, y la mezcla bifásica se filtró a través de tierra de diatomeas, la cual se lavó con diclorometano. Después de la separación de las capas, la capa orgánica de color oscuro se secó (Na₂SO₄) y evaporó hasta un sólido de color oscuro, el cual se volvió a disolver en diclorometano, se agregó como tal a una columna de gel de sílice y, a continuación, se cro-

40

matografió, eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos, proporcionando 3,4-dibromoisotiazol-5-ilamina en forma de un sólido blanquecino (12 g, 12%). ES-MS: m/e 259 (m+1).

Preparación de 3,4-dibromoisotiazol de fórmula XII

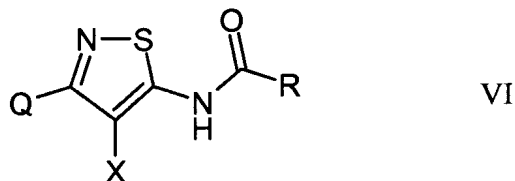


- 5 A ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (5,4 g, 36 mmol) en diclorometano (100 ml), se agregó DMF (dos gotas), seguido de cloruro de oxalilo al 98% (4,8 ml, 54 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente.

En un matraz separado, se disolvió 3,4-dibromoisotiazol-5-ilamina (9,3 g, 36,05 mmol) en THF (200 ml) y, después de enfriamiento de la solución de THF a 0°C, se agregó trietilamina (30 ml, 215 mmol). La solución de cloruro de ácido formada anterior se agregó gota a gota a 0°C, la mezcla se llevó a temperatura ambiente, y se agitó durante una noche (16 horas). La solución de color oscuro se repartió entre salmuera (800 ml) y acetato de etilo (800 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y evaporó hasta un aceite de color oscuro. La cromatografía sobre gel de sílice (ultrarrápida 65, acetato de etilo al 10% en tolueno), proporcionó el producto bruto en forma de un sólido, el cual se recristalizó a partir de diclorometano/hexanos, proporcionando (R,R)-N-[3,4-dibromoisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida (4,0 g, 33%);

RMN-¹H (DMSO-*d*₆) δ 11,90 (s, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,12 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,85 (m, 1H); ES-MS: m/e 339 (m+1).

Preparación Alternativa de un 4-bromoisotiazol de fórmula VI, X = Br



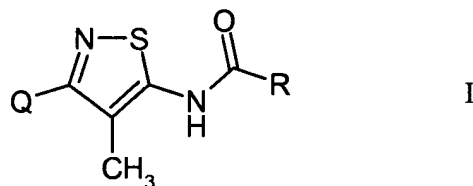
- 20 Excepto que se describa de otra forma, se preparó una amida de fórmula VI, en la cual X es bromo, conteniendo el valor indicado de Q, usando un ácido borónico Q-B(OH)₂ y una amida correspondiente de fórmula XII, (R,R)-N-[3,4-dibromoisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida, y un procedimiento similar al de la Preparación Alternativa VI-3, a continuación.

Preparación Alternativa VI-3, Q = 4-etoxifenilo:

- 25 Se desgasificó una solución de (R,R)-N-[3,4-dibromoisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida (0,500 g, 1,471 mmol), ácido (4-etoxifenil)borónico (0,485 g, 2,941 mmol), DMF (3 ml) y tolueno (29 ml) con nitrógeno. Se agregó carbonato sódico (2 M) (4,41 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,255 g, 0,221 mmol); a continuación, se selló bajo nitrógeno. Se calentó a 60°C durante una noche. Se agregó 100 mg de Pd(PPh₃)₄ y se calentó durante 1 día más. Se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se separó y evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 15-50% de EtOAc en hexano, seguido de cristalización a partir de EtOAc y hexano, proporcionó (R,R)-N-[4-bromo-3-(4-etoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. Rendimiento: 53,5%. ES-MS: m/e 380,0 (m+1).

Preparación Alternativa VI-5, Q = 4-fluorofenilo:

- 35 Usando un procedimiento similar al de la la Preparación VI-3, pero usando 1,3 equivalentes de ácido 4-fluorofenilborónico a 1 equivalente de (R,R)-N-[3,4-dibromoisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida y agitando la mezcla de reacción a 70°C durante 1 día, se obtuvo (R,R)-N-[4-bromo-3-(4-fluorofenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS: m/e 357,0 (m+1).

Ejemplos de fórmula I

Excepto que se describa de otra forma, se preparó una amida de fórmula I, conteniendo el valor indicado de Q, usando la amina correspondiente de fórmula II y un procedimiento similar al del Ejemplo 1, a continuación.

5 Ejemplo 1, Q = 4-metoxifenilo, usando el procedimiento (A):

Usando el éster bencilo y trimetilaluminio:

Se agregó trimetilaluminio (2 M en tolueno, 3,59 g, 45,5 mmol) a una solución a 0°C de 3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina (10,0 g, 45,5 mmol) en diclorometano (455 ml). Se agitó durante 5 minutos y se agregó (R,R)-2-metilciclopropanocarboxilato de bencilo (8,64 g, 45,5 mmol). Se calentó a 50°C con flujo de nitrógeno para eliminar el disolvente. El aceite resultante se calentó a 50°C durante 3 horas. Se interrumpió con agua y se diluyó con EtOAc (300 ml). Se lavó con HCl 0,1 N, se secó (K₂CO₃), se evaporó, y se cristalizó a partir de hexano/EtOAc, proporcionando (R,R)-N-[3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. Rendimiento: 80,4%. ES-MS: m/e 303,0 (m+1). (El licor madre puede usarse para recristalizaciones adicionales).

Usando el cloruro de ácido:

15 Se agregó gota a gota cloruro de oxalilo (170 g, 120 ml, 1,05 equivalentes) a lo largo de aproximadamente 1,5 horas a una solución a 21°C de ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (150 g, 1,06 equivalentes) y DMF (catalítica, 0,03 equivalentes) en diclorometano (1,30 litros), durante cuyo tiempo la reacción endotérmica enfrió la mezcla a aproximadamente 16°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos; a continuación, se calentó a reflujo durante 30 minutos, proporcionando una solución de cloruro de (R,R)-2-metilciclopropano-carbonilo, el cual se enfrió a 25°C para uso en la etapa siguiente.

25 A una solución de 3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina (280 g, 1,00 equivalentes) y piridina (catalítica, 0,03 equivalentes) en THF anhidro (350 ml), se agregó la solución del cloruro de ácido anterior, gota a gota, a lo largo de 30 minutos a 6°C a 13°C; y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. (El progreso de la reacción puede seguirse mediante HPLC, y la adición del cloruro de ácido se da por terminada si la monitorización indica la completa reacción de la amina). Se agregó agua (2,5 litros), las fases se separaron y la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó (NaOH acuoso (1 litro), y a continuación agua (1 litro)). Se evaporó parcialmente hasta aproximadamente 1 kg y, a continuación, se diluyó con THF (2 litros), para obtener una solución homogénea, a partir de la cual se separó algo de agua. La mezcla se dejó reposar durante una noche a temperatura ambiente, durante lo cual se separaron dos fases, quedando la fase acuosa por encima de la fase orgánica. Las fases se separaron, se agregó THF a cada fase, se agregó agua a la fase superior (orgánica), y cada capa se reequilibró, con una separación de fase muy lenta y la fase orgánica como la fase superior. La fase orgánica combinada se cargó en un evaporador rotatorio (matraz de 10 litros) a través de una membrana de clarificación (5 µm), y se agregó tolueno (4 litros), dando como resultado una opacidad de la mezcla, y se evaporó el THF/agua (16 kPa, 45°C de temperatura del baño). Conforme se evaporó el THF/agua, comenzaron a formarse cristales. Cuando se habían destilado 2 litros de disolvente, se agregó tolueno (2 litros) y la destilación continuó (8,5 kPa, 45°C de temperatura del baño). Después de la destilación de otros 2 litros de disolvente, el sistema se llevó a presión atmosférica, se enfrió a temperatura ambiente, y, después de 1 hora, la suspensión resultante se filtró. La torta del filtro se volvió a suspender en tolueno (1 litro), se volvió a filtrar, y se lavó con tolueno (1 litro), antes de secarla durante una noche, proporcionando (R,R)-N-[3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropano-carboxamida. Rendimiento: 357 g, 92%.

45 Para la monitorización de la reacción mediante HPLC: columna: XTerra MS C18, 2,5 µm; 4,6 x 50 mm; eluyente A, TFA al 0,1% en agua; eluyente B, acetonitrilo; velocidad de flujo 1,50 ml/min; gradiente aproximado A/B: 0-0,5 minutos a 85/15, 1,5 a 7 minutos a 85/15 a 5/95, 7 minutos a 7,5 minutos a 5/95, 7,5-8 minutos a 5/95 a 85/15, 8-10 minutos a 85/15; tiempo de ensayo, 10 minutos; detección, UV, 210 nm; preparación de la muestra, diluida en 70:30:1 de acetonitrilo-agua-TFA.

50 El exceso enantiomérico (ee) y la pureza estereoquímica de la carboxamida puede determinarse mediante HPLC: fase estacionaria (columna): Chiracel OJ (240 x 4,6 mm, d.i.) a partir de una columna Daicel; fase móvil: metanol:dietil amina (100:0,1, v/v); detección: UV a 280 nm; volumen de inyección: 5 µl; temp. de la muestra: 20°C; temp. de la columna: temp. ambiente; tiempo de ensayo: 20 min; disolvente de la muestra: metanol; concentración de la muestra: aproximadamente 5 mg/ml metanol. En un cromatograma típico (R,R)-N-[3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida tiene un tiempo de retención de 10,519 minutos, el isómero (S,S) tiene un tiempo de retención de 12,981 minutos, y las cantidades traza de los dos isómeros cis-2-metilo tienen tiempos de

retención de 14,189 y 14,980 minutos. El ee y el porcentaje de impurezas cis de una preparación típica dependerán del ee y del porcentaje de impurezas cis del ácido de partida y del grado de purificación adicional mediante (re)cristalización. Preparaciones típicas tales como se han descrito anteriormente, proporcionan un ee superior al 97% e impurezas cis de aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 1%.

- 5 En general, el compuesto del Ejemplo 1, cuando se preparó y aisló tal como se ha descrito en los ejemplos de la presente invención, se obtuvo como un sólido cristalino, tal como se determinó mediante microscopía, difracción de polvo por rayos X (XRPD) y/o calorimetría por escaneado diferencial (DSC). Las preparaciones que han sido examinadas mediante XRPD se caracterizaron mediante absorciones a ($^{\circ}2\theta$, intensidad relativa): 5,944, 1,00; 13,856, 0,01; 15,445, 0,01; 17,806, 0,06; 19,797, 0,02; 22,718, 0,02; 23,812, 0,01; y, más particularmente, mediante absorciones a ($^{\circ}2\theta$, intensidad relativa): 5,944, 1,00; 17,806, 0,06; 19,797, 0,02; 22,718, 0,02; y denominadas como Forma Anhidra I. Cuando con el compuesto se formó una suspensión en mezclas de metanol/agua, una segunda forma denominada Forma Anhidra II, caracterizada mediante absorciones a ($^{\circ}2\theta$, intensidad relativa): 6,727, 1,00; 11,371, 0,04; 18,159, 0,04; 20,220, 0,12; 22,782, 0,09; 30,026, 0,04; 36,818, 0,02; 25,482, 0,03; y, más particularmente, mediante absorciones a ($^{\circ}2\theta$, intensidad relativa): 6,727, 1,00; 20,220, 0,12; 22,782, 0,09, se obtuvo bajo condiciones de actividad en agua más baja (a_w), por ejemplo a a_w menor o igual a 0,66; y una forma monohidratada denominada Monohidrato I, caracterizada mediante absorciones a ($^{\circ}2\theta$, intensidad relativa): 5,193, 0,07; 10,336, 0,82; 14,005, 0,77; 20,686, 0,19; 22,907, 1,00; 24,716, 0,53; 26,375, 0,29; y, más particularmente, mediante absorciones a ($^{\circ}2\theta$, intensidad relativa): 10,336, 0,82; 14,005, 0,77; 22,907, 1,00; 24,716, 0,53, se obtuvo bajo condiciones de actividad en agua más alta (a_w), por ejemplo a a_w superior o igual a 0,91.
- 20 Los patrones de XRPD se obtuvieron sobre un difractorómetro de polvo por rayos X Bruker D8 Advance, equipado con un fuente de $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$) y un detector Sol-X electrónico, operando a un mínimo de 30 kV y 40 mA. Cada muestra se escaneó a temperatura ambiente (25°C) entre 4° y 40° en 2θ , con un tamaño de etapa de $0,02^{\circ}$ en 2θ y una velocidad de escaneado máxima de 3 seg/etapa, y con divergencia variable (v 12) controlada y rendijas de recepción y una rendija detectora de 0,1 mm.

25 **Ejemplo 1, Q = 4-metoxifenilo, usando el procedimiento (B):**

A un matraz que contenía (R,R)-N-[3-(4-hidroxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida (100 mg, 0,347 mmol), se agregó acetona seca (2 ml), K_2CO_3 (50 mg, 0,347 mmol) y yoduro de metilo (19 μl , 0,313 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 16 horas a 45°C y se trató con yoduro de metilo adicional (19 μl , 0,313 mmol). Después de calentar durante otras 6 horas, se evaporó el disolvente, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La solución de acetato de etilo se lavó (K_2CO_3 acuoso saturado (dos veces) y salmuera), se secó (MgSO_4), y el disolvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos, proporcionó (R,R)-N-[3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida (35 mg, 33%), en forma de un sólido de color blanco. RMN- ^1H ; ES-MS: m/e 303 (m+1).

30

35 **Ejemplo 2, Q = 3-fluoro-4-metoxifenilo, usando el procedimiento (C) - acoplamiento con un compuesto de fórmula VI, X = Br:**

Se agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,15 g, 0,21 mmol) y $\text{Sn}(\text{CH}_3)_4$ (0,79 ml, 1,02 g, 5,71 mmol) a (R,R)-N-[4-bromo-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida (0,55 mg, 1,43 mmol) en DMF (3 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 130°C en un tubo sellado durante una noche. Se diluyó con EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó (K_2CO_3) y se evaporó. El aceite resultante se recogió en 1:1 MTBE:KF (acuoso, 15%) (50 ml) y se agitó a reflujo durante 1 hora. La solución enfriada se vertió sobre tierra de diatomeas y se filtró con MTBE (100 ml). La fase orgánica se recogió, se secó (K_2CO_3) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-30% de THF en hexano, proporcionó (R,R)-N-[3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. Rendimiento: 49,2%. ES-MS: m/e 321,0 (m+1).

40

45 **Ejemplo 3, Q = 3-etoxifenilo, usando el procedimiento (C) - acoplamiento con un compuesto de fórmula VI, X = Br:**

Se agregó $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,07 g, 0,09 mmol) y $\text{Sn}(\text{CH}_3)_4$ (0,34 ml, 0,44 g, 2,48 mmol) a (R,R)-N-[4-bromo-3-(4-etoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida (0,24 mg, 0,62 mmol) en DMF (1 ml), y la mezcla de reacción se agitó a 130°C en un tubo sellado durante una noche. Se diluyó con EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). Se recogió la fase orgánica, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se filtró sobre gel de sílice y se lavó con EtOAc. Se evaporó y cristalizó a partir de EtOAc/hexano, proporcionando (R,R)-N-[3-(4-etoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. Rendimiento: 81,7%. ES-MS: m/e 317,0 (m+1).

50

Ejemplo 4, Q = Fenilo, usando el procedimiento (C) - metalación-metilación con un compuesto de fórmula VI, X = Br:

A (R,R)-N-[4-bromo-3-fenilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropano-carboxamida (0,50 g, 1,48 mmol) en THF (3 ml), enfriada a -78°C , se agregó 1,1 equivalentes de n-butilitio ($n\text{-BuLi}$) (1,6 M en hexano, 0,204 ml, 3,26 mmol). La temperatura interna se mantuvo por debajo de -68°C . Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 hora. A continuación se agregaron 1,1 equivalentes adicionales de $n\text{-BuLi}$ (1,6 M en hexano, 0,204 ml, 3,26 mmol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de -66°C . Después de agitación durante 2 horas, la mezcla

55

de reacción se calentó a -40°C durante 15 minutos y, a continuación, se volvió a enfriar a -78°C. A continuación, se agregó yoduro de metilo (0,10 ml, 1,63 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante un fin de semana antes de interrumpir la reacción con NH₄Cl saturado y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (K₂CO₃) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 5-35% de EtOAc en hexano, proporcionó (R,R)-2-metil-N-(4-metil-3-fenilisotiazol-5-il)-ciclopropanocarboxamida. Rendimiento: 16,4%. ES-MS: m/e 273,2 (m+1).

Ejemplo 5, Q = 4-fluorofenilo, usando el procedimiento (C) - acoplamiento con un compuesto de fórmula VI, X = Br:

Un procedimiento similar al del Ejemplo 3, usando (R,R)-N-[4-bromo-3-(4-fluorofenilisotiazol-5-il)-2-metilciclopropanocarboxamida, proporcionó (R,R)-N-[3-(4-fluorofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS m/e 291,0 (m+1).

Ejemplo 6, Q = 4-clorofenilo, usando el procedimiento (A): (R,R)-N-[3-(4-clorofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS m/e 307,0 (m+1).

Usando el cloruro de ácido:

A una solución de ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (7,65 ml, 7,83 g, 1,00 equiv.) en diclorometano (grado HPLC, 39,2 ml, 5 ml/g de ácido), se agregó dimetilformamida (30 µl, 390 µl, 0,005 mol/mol ácido), seguido de la lenta adición de cloruro de oxalilo (6,85 ml, 77,4 mmol, 0,99 mol/mol ácido) a 0°C (baño de hielo-agua) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos, se retiró el baño de hielo, y se calentó a 40°C durante 30 minutos. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se usó directamente en la etapa siguiente sin ningún otro tratamiento.

A una solución de 3-(4-clorofenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina (17,1 g, 75,9 mmol, 1 equiv.), piridina (12,3 ml, 152 mmol, 2 mol/mol de amina), y diclorometano (75,9 ml para obtener un 1 M de la amina), en un matraz de fondo redondo de 500 ml (provisto con atmósfera de nitrógeno, varilla de agitación y baño de enfriamiento), se agregó la solución obtenida anteriormente de cloruro de (R,R)-2-metilciclopropanocarboxililo (1,00 equiv.; 75,9 mmol). Se agitó durante 30 minutos; a continuación, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó 2 veces con HCl diluido y 2 veces con NaHCO₃ acuoso, se secó (K₂CO₃), se filtró y evaporó hasta sequedad. Se cristalizó a partir de hexano y acetato de etilo, obteniéndose un sólido de color blanco, y se recogió una segunda cosecha mediante la repetición de la cristalización, proporcionando (R,R)-N-[3-(4-clorofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. Rendimiento: 92,2%. LCMS: 307,0 (m+1). RMN-¹H (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 11,26 (s, 1H), 7,62 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,50 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 2,28 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,11 (m, 4H), 0,79 (m, 1H).

Ejemplo 7, Q = 4-bromofenilo, usando el procedimiento (A): (R,R)-N-[3-(4-bromofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS m/e 353,0 (m+1).

Ejemplo 8, Q = 3,4-diclorofenilo, usando el procedimiento (C) - acoplamiento con un compuesto de fórmula VI, X = Br:

Un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando (R,R)-N-[4-bromo-3-(3,4-diclorofenilisotiazol-5-il)-2-metilciclopropanocarboxamida, proporcionó (R,R)-N-[3-(3,4-diclorofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS m/e 341,0 (m+1).

Ejemplo 9, Q = 4-(metiltio)fenilo, usando el procedimiento (C) - acoplamiento con un compuesto de fórmula VI, X = Br:

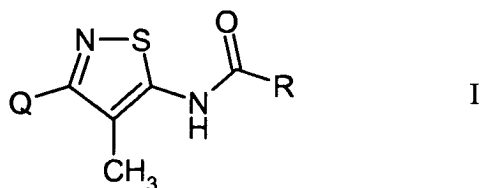
Un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando (R,R)-N-[4-bromo-3-[4-(metiltio)fenil]isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida, proporcionó (R,R)-N-[3-[4-(metiltio)fenil]-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS m/e 319 (m+1).

Ejemplo 10, Q = 4-(1,1-difluoroetil)fenilo, usando el procedimiento (C) - acoplamiento con un compuesto de fórmula VI, X = Br:

Un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando (R,R)-N-[4-bromo-3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]isotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida, proporcionó (R,R)-N-[3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropanocarboxamida. ES-MS m/e 337,3 (m+1).

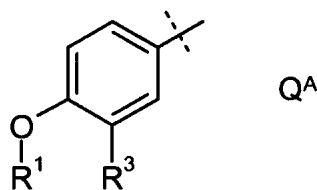
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I,



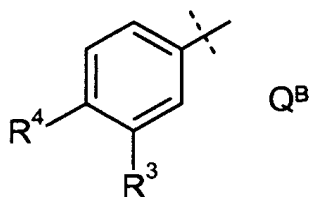
o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, en la que

5 Q es un grupo fenilo de fórmula Q^A



en la cual R¹ es metilo o etilo, y R³ es hidrógeno o flúor; o

Q es un grupo fenilo de fórmula Q^B



10 en la cual

R³ es hidrógeno o flúor, y R⁴ es hidrógeno, flúor, cloro o bromo; o cada R³ y R⁴ es cloro; o R³ es hidrógeno y R⁴ es metilto o 1,1-difluoroetilo; y

R-CO es (R,R)-trans-2-metilciclopropanocarbonilo.

15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-(metilto)fenilo o 4-(1,1-difluoroetil)fenilo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es Q^A.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Q es Q^B.

5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R⁴ es cloro.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-4, en el que R³ es hidrógeno.

20 7. El compuesto de la reivindicación 1, el cual es (R,R)-N-[3-(4-clorofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropano-carboxamida, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, tal como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, conjuntamente con un diluyente, excipiente o vehículo aceptable farmacéuticamente.

25 9. Un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso como un medicamento.

10. Un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para uso en el tratamiento del dolor.

30 11. Uso de un compuesto de fórmula I, o una sal aceptable farmacéuticamente del mismo, tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor.