

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 372 677**

51 Int. Cl.:
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09727170 .4**
96 Fecha de presentación: **18.03.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2276759**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.01.2011**

54 Título: **3-INDAZOLIL-4-PIRIDILISOTIAZOLES.**

30 Prioridad:
04.04.2008 US 42394 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.01.2012

73 Titular/es:
Eli Lilly & Company
Lilly Corporate Center
Indianapolis, IN 46285, US

72 Inventor/es:
Britton, Thomas, Charles;
Dehlinger, Veronique;
Fivush, Adam, Michael;
Hollinshead, Sean, Patrick y
Vokits, Benjamin, Paul

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 372 677 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

3-Indazolil-4-piridilisotiazoles

La presente invención proporciona ciertos 3-indazoil-4-piridilisotiazoles, en particular ciertos derivados N-acilados de 5-amino-3-indazoil-4-piridilisotiazol, composiciones farmacéuticas de los mismos, usos de los mismos, procedimientos para la preparación de los mismos, e intermedios de los mismos.

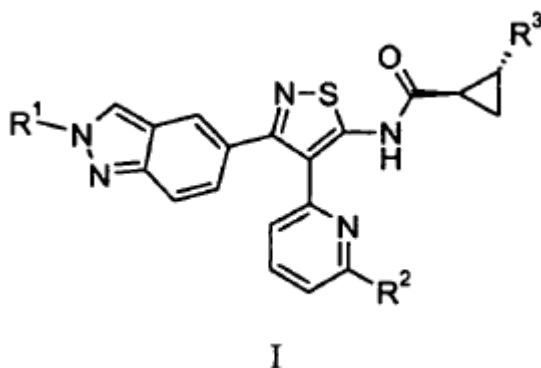
El L-glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central y se conoce como un aminoácido excitatorio. Los receptores de glutamato se componen de dos subtipos principales: los receptores ionotrópicos de canales iónicos controlados por ligandos, y los siete receptores metabotrópicos de dominio transmembrana acoplados a proteína G (mGluRs). La familia metabotrópica comprende ocho miembros y se subdivide en tres grupos basados en la similitud de secuencias, la transducción de señales, y la farmacología. Los receptores del Grupo I (mGluR₁ y mGluR₅, y sus variantes de corte y empalme) están acoplados positivamente a la hidrólisis de fosfato de inositol y la generación de una señal de calcio intracelular. Los receptores del Grupo II (mGluR₂ y mGluR₃) y los receptores del Grupo III (mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇ y mGluR₈) están acoplados negativamente a adenilil ciclasa y regulan los niveles de AMP cíclico mediante la inhibición indirecta de la actividad de adenilato ciclasa. Los subtipos de receptores mGlu tienen patrones de expresión únicos en el sistema nervioso central, que pueden ser localizados con agentes nuevos y selectivos. Véase, por ejemplo, Slassi, A. et. al., Current Topics in Medicinal Chemistry (2005), 5, 897-911, en el que los antagonistas de mGluR₅ se describen como agentes (anti)ansiedad útiles en modelos animales relacionados con el estrés. Además, los antagonistas de mGluR₅ han demostrado ser útiles en modelos de drogadicción y síndrome de abstinencia incluyendo la autoadministración de alcohol, así como en modelos de dolor inflamatorio y neuropático.

De Paulis et al., J. Med. Chem. (2006), 49, 3332-3344, describe un estudio sobre los efectos de los sustituyentes de N-(1,3-difenil-1H-pirazol-5-il)benzamidias sobre la modulación alostérica positiva del receptor mGluR₅ en astrocitos corticales de rata. El documento US 2006/0194807 desvela una serie de compuestos de pirazol sustituidos con diarilo que se describen como moduladores de mGluR₅.

Los compuestos de la presente invención son antagonistas selectivos de los receptores metabotrópicos del Grupo I, en particular, el receptor mGluR₅ (mGluR₅), especialmente con respecto a mGluR₂, mGluR₃ y mGluR₄; y pueden ser selectivos con respecto a mGluR₁. Como tales se cree que son útiles para el tratamiento de condiciones asociadas con los receptores metabotrópicos de glutamato, como ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, depresión incluyendo trastornos depresivos mayores, así como ansiedad co-mórbida con depresión (trastorno mixto de ansiedad y depresión) incluyendo trastorno de ansiedad generalizada co-mórbida con trastorno depresivo mayor.

Por lo tanto, la presente invención proporciona nuevos compuestos que son antagonistas de mGluR₅ y, como tales, se cree que son útiles en el tratamiento de los trastornos discutidos anteriormente. Estos nuevos compuestos podrían satisfacer la necesidad de tratamientos seguros y efectivos de condiciones asociadas con los receptores anteriores sin atender efectos secundarios.

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que

R¹ es H o alquilo C₁-C₃;

R² es H, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, fluoroalquilo C₁-C₃, NR⁴R⁵, alcoxi C₁-C₃ o alcoximetilo C₁-C₃;

R³ es H o metilo; y

R⁴ y R⁵ son independientemente H o alquilo C₁-C₃.

Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un medicamento para tratar la ansiedad.

- 10 Además, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la ansiedad.

El término "fluoroalquilo C₁-C₃" se refiere a una cadena lineal o ramificada que tiene de uno a tres átomos de carbono sustituidos con uno a tres átomos de flúor e incluye fluorometilo, difluorometilo y 1-fluoro-1-metil-etilo.

Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que R¹ es alquilo C₁-C₃. Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que R² es alquilo C₁-C₃.

- 15 Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que R¹ es alquilo C₁-C₃, R² es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ o fluoroalquilo C₁-C₃; y R³ es metilo.

Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que R¹ es alquilo C₁-C₃, R² es alquilo C₁-C₃; y R³ es metilo.

Un compuesto particular de fórmula I es uno en el que

R¹ es H, metilo o etilo;

- 20 R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fluorometilo, difluorometilo, 1-fluoro-1-metil-etilo, metilamino, dimetilamino, metoxi o metoximetilo, y R³ es H o metilo.

Un compuesto más particular de la fórmula I es uno en el que R¹ es metilo.

Un compuesto más particular de la fórmula I es uno en el que R² es etilo.

Un compuesto más particular de la fórmula I es uno en el que R² es isopropilo.

- 25 Un compuesto más particular de la fórmula I es uno en el que R³ es metilo.

Un compuesto preferido de fórmula I es [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il] amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

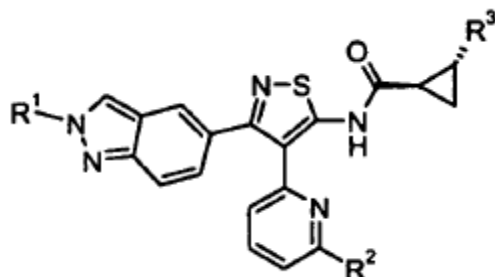
Un compuesto preferido de fórmula I es clorhidrato de [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il] amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

- 30 Un compuesto más preferido de fórmula I es [4-(6-isopropilpiridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

Un compuesto aún más preferido de fórmula I es [4-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

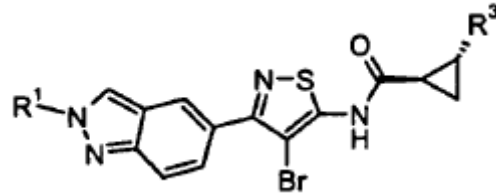
- 35 Otra forma de realización de la presente invención incluye un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende

A) para un compuesto de fórmula I en la que R¹ es alquilo C₁-C₃,

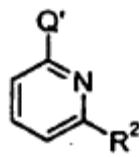


I, R¹ es alquilo C₁-C₃

acoplar un compuesto de fórmula II en la que R¹ es alquilo C₁-C₃ con un 2-Q'-piridilo, en el que Q' es tri-n-butilestannanilo o trimetilestannanilo;

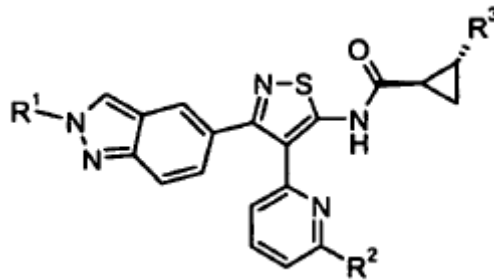


5 II, R¹ es alquilo C₁-C₃



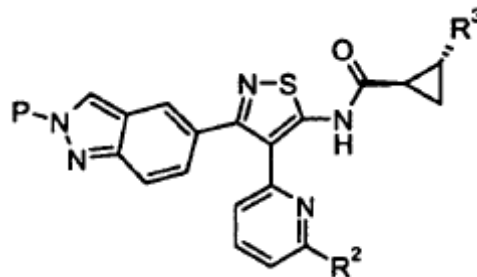
2-Q'-piridilo en el que Q' es tri-n-butilestannanilo o trimetilestannanilo o

B) para un compuesto de fórmula I en la que R¹ es H,



10 I, R¹ es H

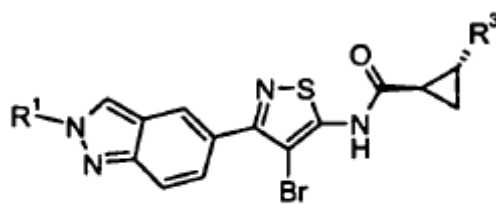
desproteger un compuesto de fórmula IV en la que P es t-butiloxicarbonilo;



IV, P es t-butiloxicarbonilo

15 y después, cuando se requiere una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula I, se obtiene haciendo reaccionar un compuesto básico de fórmula I con un ácido fisiológicamente aceptable o mediante cualquier otro procedimiento convencional.

Otra forma de realización de la presente invención proporciona compuestos intermedios útiles para la preparación de un compuesto de fórmula I. Más específicamente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II



II

en la que

R¹ es H o alquilo C₁-C₃; y

R³ es H o metilo.

5 Un compuesto particular de fórmula II es uno en el que R¹ es metilo.

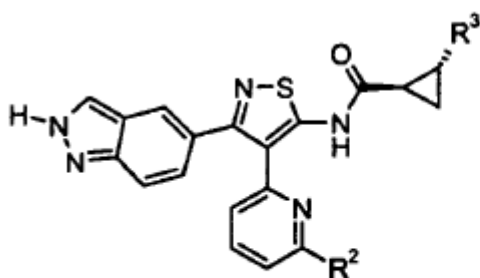
Un compuesto particular de fórmula II es uno en el que R³ es metilo.

Un compuesto preferido de fórmula II es [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

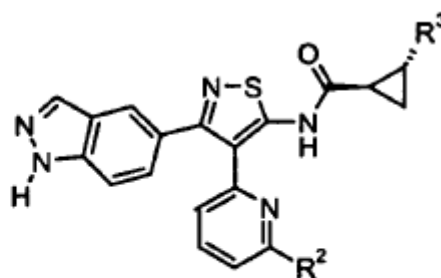
10 Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir como estereoisómeros. Si bien todos los enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos, se contemplan en la presente invención, las realizaciones preferidas son diastereómeros individuales, y las realizaciones más preferidas son enantiómeros individuales. Se entiende para los compuestos de la presente invención en los que R³ es H, que el grupo amida del ácido ciclopropanocarboxílico unido en la posición 5 del isotiazol es aquiral.

15 Un enantiómero particular de compuestos de la presente invención es uno en el que el grupo unido en la posición 5 del isotiazol es una amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

20 Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden existir como formas tautoméricas. Cuando existen formas tautoméricas, cada forma y mezclas de las mismas se contemplan en la presente invención. Por ejemplo, cuando el grupo R¹ es hidrógeno, un compuesto de fórmula I puede existir en las formas tautoméricas I y II. Como tal, se entiende que cualquier referencia a un compuesto de fórmula I en la que el grupo R¹ es hidrógeno como forma tautomérica I abarca la forma tautomérica II así como mezclas de las formas I y II.



forma tautomérica I



forma tautomérica II

25 El término "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición de ácido que existen en conjunción con la parte básica de un compuesto de fórmula I. Estas sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, P. H. Stahl and C. G. Wermuth (Eds.), Wiley-VCH, New York, 2002, que son conocidas por el experto.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, se incluyen otras sales en la invención. Estas pueden servir como intermedios en la purificación de compuestos o en la preparación de otras sales farmacéuticamente aceptables, o son útiles para la identificación, caracterización o purificación.

30 Se espera que un compuesto de la invención sea útil cuando esté indicado el antagonismo del receptor mGluR₅. En particular, se espera que un compuesto de la invención sea útil para el tratamiento de la ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, depresión, incluyendo trastorno depresivo mayor así como ansiedad co-mórbida

con depresión (mixto de ansiedad y depresión). En consecuencia, un aspecto particular de la invención es un compuesto de fórmula I para su uso en el tratamiento del trastorno mixto de ansiedad y depresión incluyendo trastorno de ansiedad generalizada co-mórbido con trastorno depresivo mayor.

5 Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente como un mamífero e incluye un ser humano.

También se admite que un experto en la materia puede influir en un trastorno de ansiedad mediante el tratamiento de un paciente que en la actualidad muestra síntomas con una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I. Por lo tanto, los términos "tratamiento" y "tratar" están destinados a referirse a todos los procedimientos en los que puede haber una desaceleración, interrupción, paro, control o detención de la progresión de la enfermedad y/o síntomas de la misma, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas.

También se admite que un experto en la materia puede influir en un trastorno de ansiedad mediante el tratamiento de un paciente en riesgo de síntomas futuros con una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I y está previsto que incluya el tratamiento profiláctico de los mismos.

15 Como se usa en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" de un compuesto de fórmula I se refiere a una cantidad, es decir, la dosis que es efectiva en el tratamiento de un trastorno de ansiedad descrito en la presente memoria.

El diagnosticador encargado, como experto en la materia, puede determinar fácilmente una cantidad efectiva mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad efectiva, la dosis de un compuesto de fórmula I, una serie de factores son considerados por el diagnosticador tratante, incluyendo entre otros el compuesto de fórmula I a administrar; la co-administración de otros agentes, si se utilizan; la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; el grado de afectación o la gravedad de la ansiedad; la respuesta de cada paciente; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; la pauta de dosis seleccionada; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias oportunas.

25 Se espera que una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I varíe de aproximadamente 0,01 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 5 mg/kg/día. Las cantidades preferidas pueden ser determinadas por un experto en la materia.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, cuya proporción y naturaleza son determinadas por las propiedades de solubilidad y químicas, incluida la estabilidad, del compuesto seleccionado, la vía de administración elegida, y la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos de la presente invención, si bien son efectivos en sí mismos, pueden formularse y administrarse en la forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la conveniencia de la cristalización, aumento de la solubilidad, y similares.

30 De este modo, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

El experto en la técnica de preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo de administración apropiados en función de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o condición a tratar, la etapa del trastorno o afección, y otras circunstancias que hacen al caso (REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 19th Edition, Mack Publishing Co. (1995)).

40 Ejemplo A

Actividad funcional in vitro en receptores mGluR₅ y mGluR₁ humanos.

La activación de los receptores acoplados a proteína G (GPCRs) que están acoplados a la proteína de unión de GTP alfa q (proteínas G_q) da como resultado un cambio en la concentración del calcio intracelular. Esta respuesta funcional puede medirse en un ensayo cinético utilizando colorantes sensibles al calcio y un lector de placas de imágenes fluorescentes utilizando una técnica estándar conocida como FLIPR (MDS Analytical Technologies, Sunnyvale, CA). La preparación de líneas celulares estables y las técnicas de ensayo se han adaptado de Kingston, A. E., et. al. (1995) *Neuropharmacology* 34: 887-894.

En resumen, las líneas celulares clonales que expresan receptores mGluR_{5a} y mGluR_{1α} recombinantes humanos son transfectadas en células AV-12 (American Type Culture Collection, Manassas, VA), que contienen transportador de glutamato EAAT1 de rata. Las células se cultivan en medio de Eagle modificado por Dulbecco suplementado con suero fetal bovino 5%, L-glutamina 1 mM, piruvato sódico 1 mM, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico) 10 mM, geneticina 0,75 mg/ml, e higromicina B 0,3 mg/ml a 37 °C en una incubadora con un 95% de humedad relativa y 5% de CO₂. Los cultivos confluentes se pasan dos veces a la semana.

Para los ensayos funcionales, las células se siembran en medio de cultivo que carece de antibióticos de selección a una densidad de 65K por pocillo en microplacas de 96 pocillos, de fondo negro/transparente, revestidas con poli-D-lisina y se incuban durante 18-20 horas antes del experimento. Después de retirar el medio, las células son cargadas con colorante con Fluo-3 8 μ M en tampón de ensayo que consiste de Solución Salina Equilibrada de Hanks suplementada con HEPES 20 mM durante 1,5 horas a 25 °C. Los compuestos se diluyen en forma seriada en DMSO y a continuación se diluyen una vez en tampón de ensayo; la concentración final de DMSO en el ensayo es de 0,625%. Se realiza un ensayo FLIPR de adición única que genera una curva de dosis respuesta de 11 puntos para el agonista glutamato antes de cada experimento con el fin de estimar la cantidad de agonista necesaria para inducir una respuesta de CE₉₀. Los efectos antagonistas de los compuestos se cuantifican en el instrumento de FLIPR en curvas de dosis de 10 puntos mediante la comparación de las respuestas fluorescentes máximas al agonista glutamato en presencia y en ausencia del compuesto. Específicamente, el efecto del compuesto se mide como las alturas de pico máximas menos mínimas en unidades relativas de fluorescencia corregidas por la fluorescencia basal medida en ausencia de glutamato. Los datos de actividad en los receptores mGluR₅ y mGluR₁ humanos se calculan como valores de CI₅₀ relativos usando un programa de ajuste de curvas logístico de cuatro parámetros (ActivityBase® v5.3.1.22).

En el ensayo anterior, los compuestos ejemplificados en la presente memoria muestran una CI₅₀ menor que 75 nM para mGluR₅. Por ejemplo, el compuesto del Ejemplo 2 tiene una CI₅₀ de 9,5 nM medida para mGluR₅. Esto demuestra que los compuestos de la presente invención son antagonistas potentes de mGluR₅.

Ejemplo B

20 Atenuación de la hipertermia inducida por estrés en ratas.

La hipertermia, un aumento de la temperatura corporal central, es un fenómeno general que se ha demostrado de forma fiable en muchos mamíferos, incluyendo los seres humanos, en respuesta al estrés. En muchos trastornos de ansiedad, la hipertermia se produce como parte de la patología y se considera un síntoma de la enfermedad. Se cree que los compuestos que atenúan la hipertermia inducida por el estrés en animales son útiles en el tratamiento de los trastornos de ansiedad en los seres humanos.

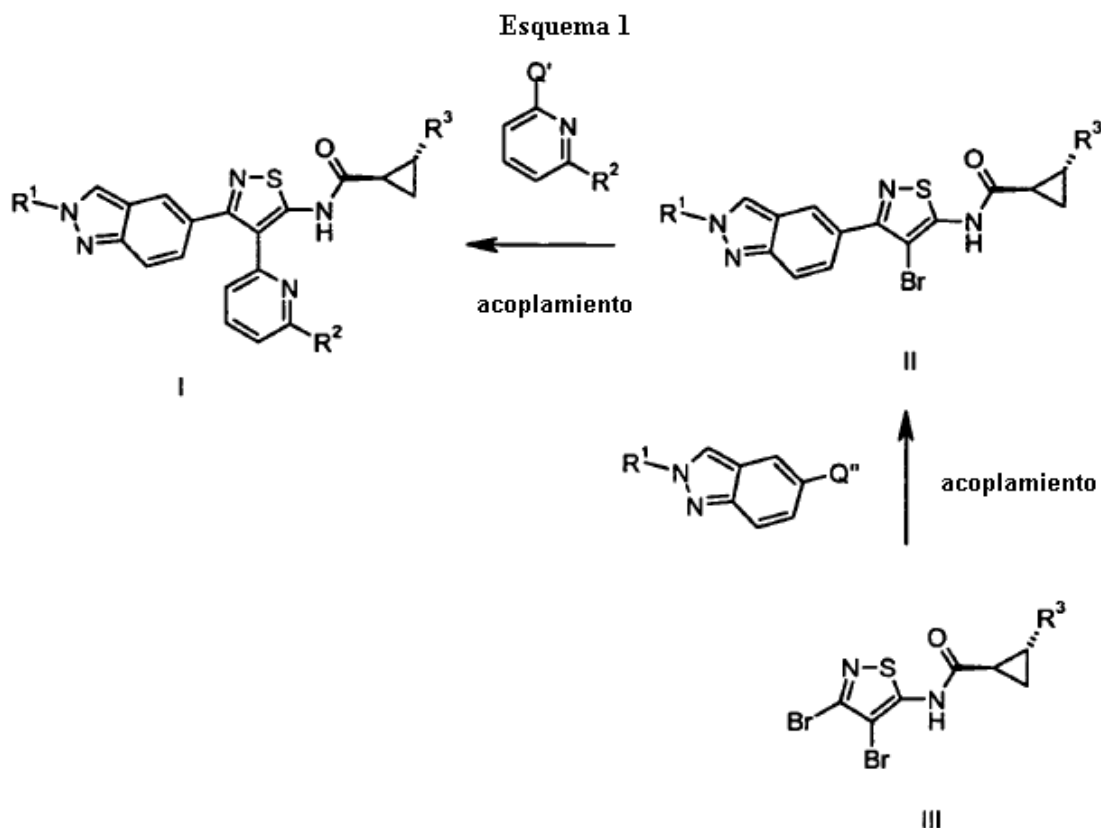
El procedimiento convencional y mínimamente invasivo para el análisis de la hipertermia inducida por el estrés es mediante la medición de la temperatura corporal, y los aumentos de la temperatura corporal inducidos por el estrés, a través de un termómetro rectal. Se examinaron ratas Fischer F-344 machos (Harlan, Indianapolis, IN, EE.UU.) con un peso entre 275 - 350 g. Todos los animales son alojados individualmente con alimentos y agua disponibles a voluntad en forma automatizada, y se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (luces encendidas a las 06:00). Los animales son dejados en ayunas durante aproximadamente 12-18 horas antes del experimento, que se lleva a cabo durante la fase de luz. Las ratas son tratadas p.o. en un volumen de dosis de 1 ml/kg con compuestos de prueba en el intervalo de 0,3, 1, 3 y 10 mg/kg (suspendidos en carboximetilcelulosa 1%, polisorbato 80 0,25%, antiespumante 0,05%). Se utiliza el antagonista de mGluR₅ MTEP (3-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)etnil]piridina), que ha demostrado actividad símil ansiolítica potente en modelos preclínicos, como un control positivo (10 mg/kg, p.o., disuelto en agua). Inmediatamente tras la administración, las ratas son devueltas a sus jaulas, y el experimentador apaga las luces y sale de la habitación. La sala de dosificación se oscurece por el resto del período de pretratamiento de 60 minutos.

Después del período de pre-tratamiento, las ratas se llevan de forma individual a una sala adyacente iluminada brillantemente en la que se determinan las temperaturas corporales basales mediante la inserción de una sonda rectal lubricada con aceite mineral. La temperatura corporal se evalúa utilizando un Termómetro con Microsonda PHYSITEMP BAT-12® con una sonda rectal para ratas PHYSITEMP RET-2® (Physitemp Instruments Inc., Clifton, NJ, EE.UU.). La sonda se inserta aproximadamente 2 cm en el recto, para medir la temperatura corporal central (es decir, la temperatura corporal inicial, T1, en grados Celsius). Diez minutos después se registra una segunda medición de la temperatura corporal (T2). La diferencia en la temperatura corporal (T2-T1) se define como la respuesta hipertérmica inducida por el estrés. La dosis a la cual un compuesto produce una reducción del 35% en la respuesta hipertérmica inducida por el estrés, en relación con la respuesta del vehículo, se define como la dosis T35. En el ensayo anterior, el compuesto del Ejemplo 2 produce una reducción en la hipertermia inducida por el estrés con una dosis T35 = 3,0 mg/kg. Esto demuestra que los compuestos de la presente invención son útiles en un modelo de ansiedad in vivo.

Un compuesto de fórmula I puede prepararse mediante procedimientos que incluyen los procedimientos conocidos en la técnica química para la producción de compuestos de estructura análoga o mediante un procedimiento novedoso descrito en la presente memoria. Un procedimiento novedoso descrito en la presente memoria proporciona otro aspecto de la invención. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e intermedios novedosos para la fabricación de un compuesto de fórmula I proporcionan características adicionales de la invención y se ilustran mediante los siguientes procedimientos en los que el significado de los radicales genéricos es el definido anteriormente, a menos que se especifique lo contrario.

Por lo general, un compuesto de fórmula I puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula III (Esquema 1). Más específicamente, un compuesto de fórmula II en la que R^1 es alquilo C_1-C_3 se acopla con un 2- Q' -piridilo en el que Q' representa un grupo de acoplamiento adecuado en presencia de un catalizador de acoplamiento para proporcionar un compuesto de fórmula I en la que R^1 es alquilo C_1-C_3 . La adecuación del grupo de acoplamiento Q' se rige por las condiciones de reacción empleadas. Para las reacciones que emplean las condiciones de Suzuki, los valores de Q' incluyen éster y derivados de ácido borónico mientras que al emplear las condiciones de Stille, los valores de Q' incluyen derivados de trialquilestannanilo. Otras reacciones de acoplamiento incluyen las que emplean condiciones de Negishi, en las que los valores de Q' incluyen haluros de zinc como bromuro de zinc. Los catalizadores de acoplamiento incluyen agentes metales de transición como derivados de paladio.

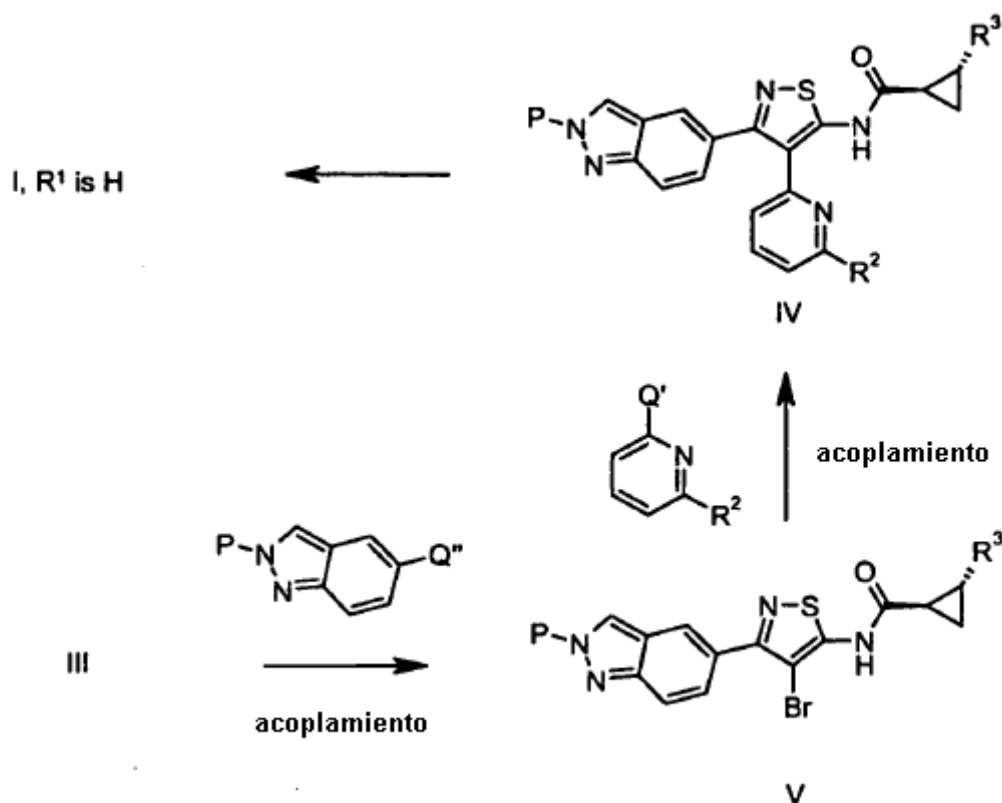
Un compuesto de fórmula II puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula III. Más específicamente, un compuesto de fórmula III se acopla con un 5- Q'' -indazolilo en el que R^1 es alquilo C_1-C_3 y Q'' representa a un grupo de acoplamiento adecuado en presencia de un catalizador de acoplamiento para proporcionar un compuesto de fórmula II en la que R^1 es alquilo C_1-C_3 . La adecuación del grupo de acoplamiento Q'' se rige por las condiciones de reacción empleadas. Para las reacciones que emplean las condiciones de Suzuki, los valores de Q'' incluyen éster y derivados de ácido borónico, mientras que al emplear las condiciones de Stille, los valores de Q'' incluyen derivados de trialquilestannanilo. Los catalizadores de acoplamiento incluyen agentes metales de transición como derivados de paladio.



Por lo general, un compuesto de fórmula I en la que R^1 es H puede ser preparado a partir de un compuesto de fórmula III (Esquema 2). Más específicamente, un compuesto de fórmula IV en la que P es un grupo protector de amino adecuado, como t-butiloxycarbonilo se hace reaccionar con un ácido como ácido clorhídrico para proporcionar un compuesto de fórmula I en la que R^1 es H. Un compuesto de fórmula IV en la que P es un grupo protector de amino puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula V. Más específicamente, un compuesto de fórmula V se acopla con un 2- Q' -piridilo en el que Q' representa un grupo de acoplamiento adecuado en presencia de un catalizador de acoplamiento para proporcionar un compuesto de fórmula IV en la que P es un grupo protector de amino. La adecuación del grupo de acoplamiento Q' se rige por las condiciones de reacción empleadas. Para las reacciones que emplean las condiciones de Suzuki los valores de Q' incluyen éster y derivados de ácido borónico, mientras que al emplear las condiciones de Stille los valores de Q' incluyen derivados de trialquilestannanilo. Los catalizadores de acoplamiento incluyen agentes metales de transición como derivados de paladio. Un compuesto de fórmula V puede prepararse mediante el acoplamiento de un compuesto de fórmula III con un 5- Q'' -indazolilo en el que P es un grupo protector de amino y Q'' representa a un grupo de acoplamiento adecuado en presencia de un catalizador de acoplamiento para proporcionar un compuesto de fórmula V en la que P es un grupo protector de amino. La adecuación del grupo de acoplamiento Q'' se rige por las condiciones de reacción empleadas. Para las

reacciones que emplean las condiciones de Suzuki los valores de Q' incluyen éster y derivados de ácido borónico, mientras que al emplear las condiciones de Stille los valores de Q' incluyen derivados de trialquilestannanilo. Los catalizadores de acoplamiento incluyen agentes metales de transición como derivados de paladio.

Esquema 2



- 5 En las preparaciones y ejemplos ilustrativos siguientes, se utilizan los siguientes significados y abreviaturas: DMSO, dimetilsulfóxido (perdeuterado [-d₆] si es para RMN); EM, espectro de masas; EtOAc, acetato de etilo, THF, tetrahidrofurano; min, minutos; HPLC, cromatografía líquida de alta presión; LC-EM, HPLC-espectrografía de masas; GC, cromatografía gaseosa; MeOH, metanol; MTBE, metil t-butil éter; SCX-2, resina de intercambio catiónico; pf, punto de fusión; y RMN, espectroscopía o espectro de resonancia magnética nuclear. Los reactivos fueron obtenidos de una variedad de fuentes comerciales. Los disolventes son generalmente eliminados a presión reducida (evaporados). En algunas preparaciones los rendimientos indicados son rendimientos en bruto representativos para productos que se aíslan por evaporación o filtración y se utilizan directamente sin purificación adicional.
- 10

Preparación 1

Síntesis de 5-bromo-2-metil-2H-indazol.

- 15 Añádase a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, tetrafluoroborato de trimetiloxonio (229,34 g, 1,52 mol) en porciones a una mezcla de 5-bromo-1H-indazol (199,6 g, 1,01 mol) en acetato de etilo (3,04 l, 31,06 mol), agítase 2,5 horas y fíltrese para dar un sólido blanco. Lávese el sólido recuperado dos veces con acetato de etilo (500 ml) y después añádase en porciones a una solución acuosa enfriada de hidróxido sódico 2 M (3,80 l, 7,60 mol) en un baño de hielo. Agítase la mezcla durante 1 hora, soníquese durante 15 min. Fíltrese y lávese el sólido recuperado dos veces con agua (200 ml). Séquese el sólido al vacío durante una noche, suspéndase en diclorometano (1 l) y fíltrese. Concéntrase el filtrado y purifíquese por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (149,77 g, 70%). EM (m/z): 211, 213 (M+1).
- 20

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 1.

Preparación	Nombre	Datos
2	5-bromo-2-etil-2H-indazol	EM (m/z): 225, 227 (M+1)

Preparación 3

Síntesis de 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-2H-indazol.

- 5 Añádase acetato de potasio (207,16 g, 2,11 mol) en una porción a una solución agitada de 5-bromo-2-metil-2H-indazol (148,5 g, 0,703 mol) y bis (pinacolato)diboro (196,54 g, 0,77 mol) en 1,4-dioxano (1,62 l). Burbujéese nitrógeno a través de la suspensión durante 20 minutos, añádase (1,1'-bis (difenílfosfina)ferroceno)paladio (II):diclorometano (17,24 g, 21,11 mmol) en una porción y caliéntese a 100 °C durante 1,5 horas. Enfrí ese, fíltrese a través de Celite® usando acetato de etilo (1 l) y concéntrese. Purifíquese el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 50:50 a 20:80 utilizando n-hexano: metil t-butil éter para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (124,79 g, 64%) que se utiliza sin purificación adicional. Concéntrense las fracciones impuras y tritúrese el sólido recuperado con n-heptano para dar cantidades adicionales del compuesto del título como un sólido de color blanco (32,36 g, 12%). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆): 81,30 (s, 12H), 4,17 (s, 3H), 7,43 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,39 (s, 1H).

Preparación 4

Síntesis de 2-metil-5-trimetilestannanil-2H-indazol.

- 15 Añádase tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,26 g, 0,22 mmol) a una mezcla de 5-bromo-2-metil-2H-indazol (0,94 g, 4,43 mmol) y hexametildiestañ (1,02 ml, 4,88 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml). Hágase correr nitrógeno y caliéntese en un microondas a 110 °C durante 15 min. Prepárese de manera similar otros dos lotes a partir de, respectivamente, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,29 g, 0,25 mmol), 5-bromo-2-metil-2H-indazol (1,07 g, 5,07 mmol), hexametildiestañ (1,16 ml, 5,58 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0,25 g, 0,22 mmol), 5-bromo-2-metil-2H-indazol (0,92 g, 4,36 mmol), hexametildiestañ (1,00 ml, 4,80 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml).
20 Combinense los tres lotes y purifíquese por cromatografía en gel de sílice eluyendo con gradiente de 15:85 a 80:20 utilizando acetato de etilo:iso-hexano, y a continuación purifíquese con una segunda cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 15:85 a 30:70 utilizando acetato de etilo:isohexano para dar el compuesto del título como un aceite que se cristaliza en reposo (1,68 g, 41%). EM (m/z): agrupación 293-301 (M+1).
- 25 El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 4.

Preparación	Nombre	Datos
5	2-etil-5-trimetilestannanil-2H-indazol	EM (m/z): agrupación 307-315 (M+1).

Preparación 6

Síntesis de éster ter-butílico del ácido 5-bromo-indazol-1-carboxílico.

- 30 Añádase secuencialmente trietilamina (7,1 ml, 50,75 mmol), di-ter-butilo (17,12 g, 76,13 mmol) y dimetilaminopiridina (0,62 g, 5,08 mmol) a una solución de 5-bromo-1H-indazol (10 g, 50,75 mmol) en acetonitrilo (170 ml) y agítese 3 horas. Concéntrese y purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 10:90 a 20:80 utilizando acetato de etilo:hexanos, para dar el compuesto del título (14,93 g, 99%). EM (m/z): 243 (M+1-tBu).

Preparación 7

Síntesis de éster ter-butílico del ácido 5-trimetilestannanil-indazol-1-carboxílico.

- 35 Disuélvase éster ter-butílico del ácido 5-bromo-indazol-1-carboxílico (6,5 g, 21,87 mmol) en tolueno (43,7 ml) y añádase hexametildiestañ (10 g, 30,6 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. Añádase tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,26 g, 1,09 mmol), caliéntese a 80 °C durante 18 horas, concéntrese y purifíquese el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 10:90 a 20:80 utilizando acetato de etilo:hexanos, para dar el compuesto del título (9,33 g, 94%). EM (m/z): 327 (M+1-tBu).

Preparación 8

Síntesis de 2-ciano-3-oxo-tiobutiramida.

- 45 A una solución agitada de 2-ciano-tioacetamida, (1016 g, 9,84 mol) en piridina (2,60 l), refrigerada a 0 °C, añádase cloruro de acetilo durante 2 horas (785 ml, 11,03 mol) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 20 °C. Caliéntese a temperatura ambiente durante 1 hora, añádase agua (4 l) y agítese hasta disolución de todos los sólidos. Añádase una solución acuosa 12 M de ácido clorhídrico (HCl, 250 ml) hasta acidez (pH = 1) para dar un precipitado marrón-rojizo. Agítese durante 1 hora a 0 °C, fíltrese, séquese el sólido recogido al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color anaranjado (926 g, 66%). Puede recolectarse una segunda cosecha de las aguas madres mediante la adición de solución acuosa 12 M (500 ml) para dar el compuesto del título (353 g, 25%).

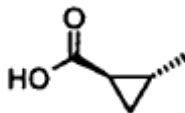
Preparación 9

Síntesis de 1-(5-amino-3-bromo-isotiazol-4-il)-etanona.

5 Añádase bromo (195 ml, 3,81 mol) durante 10 min a una solución calentada de 2-ciano-3-oxo-tiobutiramida (550 g, 3,86 mol) en ácido acético glacial (5,80 l) a 40 °C y agítese a temperatura ambiente durante 15 h. Filtrese la mezcla de reacción, lávese el sólido recolectado con agua y séquese toda la noche al vacío para dar un sólido de color rojo oscuro (1151 g). Suspéndase el sólido con agitación en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (8 l) durante 30 minutos y fíltrese. Lávese el sólido recolectado con agua y séquese toda la noche al vacío para dar un sólido de color rojo oscuro (1022 g). Suspéndase el sólido con agitación con metil t-butil éter (5,90 l) durante 1 hora, fíltrese y consérvese el filtrado. Repítanse el procedimiento de extracción anterior con metil t-butil éter dos veces en el sólido recuperado conservando el filtrado después de cada extracción. Combinense los filtrados y concéntrense para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo que se utiliza sin purificación adicional (598 g, 72%). EM (m/z): 221, 223 (M+1).

Preparación 10

Síntesis de ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.



15 Añádase metil tert-butil éter (13,2 l) a una suspensión de ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico, sal de dicitohexilamonio (1,65 kg, 5,86 mol), preparado como se describe en Organic Process Research and Development (2007) 11, 689-692, en agua (6,60 l) y agítese enérgicamente durante 5 minutos para dar una solución bifásica. Añádase ácido sulfúrico (200 ml) gota a gota durante 10 min, agítese enérgicamente durante 15 minutos y sepárense las capas. Extráigase la fase acuosa con metil tert-butil éter. Combinense las fases orgánicas, séquese sobre sulfato de magnesio, fíltrese y concéntrense para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido (560 g, 95%) que se utiliza sin purificación adicional. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,77-0,73 (m, 1H), 1,12 (d, 3H), 1,25-1,21 (m, 1H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 1H).

Preparación 11

25 Síntesis de cloruro de (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarbonilo.

Añádase cloruro de oxalilo (490,23 ml, 5,54 mol) gota a gota durante 20 min a una solución enfriada de ácido (1R,2R)-2-metilciclopropanocarboxílico (560 g, 5,59 mol) en diclorometano (2,80 l) y dimetilformamida (2,16 ml, 28,0 mmol) a 0 °C. Caliéntese a temperatura ambiente durante 30 minutos, caliéntese a 40 °C durante 30 minutos y enfríese a temperatura ambiente para dar una solución de color anaranjado pálido que se utiliza directamente en la etapa de síntesis siguiente.

Preparación 12

Síntesis de (4-acetil-3-bromoisotiazol-5-il)-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

35 Añádase una solución 1,93 M recién preparada de cloruro de (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarbonilo (5,52 mol) en diclorometano durante 15 minutos a una suspensión de 1-(5-amino-3-bromo-isotiazol-4-il)-etanona (1,17 kg, 4,93 mol) y etilamina (859 ml, 6,16 mol) en diclorometano (5,86 l) a temperatura ambiente y agítese 4 horas. Inactívese la reacción con agua (1 l) y sepárense las capas. Séquese la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, fíltrese, concéntrense y purifíquese el residuo por cromatografía en gel de sílice en columna corta (3500 g de SiO₂) eluyendo con gradiente de 100:0 a 40:60 con n-hexano y acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,230 g, 82%). EM (m/z): 303, 305 (M+1).

40 Preparación 13

Síntesis de (4-acetil-3-bromo-isotiazol-5-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico.

45 Añádase trietilamina (234,5 ml, 1,68 mol) a una suspensión enfriada de 1-(5-amino-3-bromo-isotiazol-4-il)-etanona (310 g, 1,40 mol) en diclorometano (2,79 l, 43,53 mol) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno y a continuación agréguese lentamente una solución de cloruro de ciclopropanocarbonilo (137,5 ml, 1,47 mol) en diclorometano (310 ml, 4,84 mol) a 0 °C durante 1 hora. Caliéntese a 16 °C durante 2 horas y a continuación enfríese a 10 °C, añádase agua (1 l) y sepárense las capas. Extráigase la fase acuosa una vez con diclorometano (500 ml). Combinense las capas orgánicas, concéntrense y purifíquese por cromatografía en gel de sílice eluyendo con n-hexano: diclorometano 30:70. Tritúrese el sólido recuperado con hexanos para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (256,1 g, 60%). EM (m/z): 289, 291 (M+1).

Preparación 14

Síntesis de (3,4-dibromo-isotiazol-5-il)-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

5 Añádase bromo (114 ml, 2,2 mol) gota a gota durante 45 min a una solución acuosa enfriada de hidróxido de sodio (4,6 M, 3,84 l, 17,8 mol) a -10 °C y agítese durante 0,5 horas para dar una solución de color amarillo. Añádase gota a gota esta solución a una solución pre-enfriada a -5 °C de (4-acetil-3-bromo-isotiazol-5-il)-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (150 g, 495 mmol) en 1,4-dioxano (2 l) y agítese 45 minutos a 50-10 °C. Manténgase la refrigeración a 10 °C, mientras se añade una solución acuosa al 40% (p/p) de bisulfito de sodio (47,5 ml) durante 5 minutos, agítese durante 5 minutos y añádase poco a poco ácido clorhídrico 12 M (aproximadamente 500 ml) durante 15 minutos hasta acidez (pH = 2). Dilúyase con acetato de etilo (2 l) y sepárense las capas. Extráigase la capa acuosa dos veces con acetato de etilo (1 l). Combinense las fases orgánicas, séquese sobre sulfato de magnesio, fíltrese y concéntrese. Disuélvase el residuo en diclorometano (600 ml), dilúyase con n-hexano (3 l), y enfríese a 5 °C durante una noche. Fíltrese y lávese el sólido recuperado con cuatro porciones de n-hexano (125 ml) para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (92,6 g, 55%). Si se desea puede recolectarse una segunda cosecha del compuesto del título (50,97 g, 30%) a partir de las aguas madres. EM (m/z): 339, 341, 343 (M+1).

Preparación 15

Síntesis de (3,4-dibromo-isotiazol-5-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico.

20 Añádase bromo (118,3 ml, 2,30 mol) durante 1 hora a una solución acuosa enfriada de hidróxido de sodio (3,77 M, 2,44 l, 9,21 mol) a 0 °C y agítese 15 min. A esta solución añádase una solución de (4-acetil-3-bromoisotiazol-5-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (155,7 g, 0,51 mol) en 1,4-dioxano (856,3 ml, 10,03 mol) durante 100 min manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. Agítese durante 1,5 horas manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. Añádase una solución acuosa de bisulfito de sodio (77,8 ml, 0,377 mol), agítese durante 5 minutos y añádase ácido clorhídrico 12 M (390,1 ml, 4,60 mol) durante 15 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 25 °C. Manténgase la mezcla sin agitar durante 10 minutos, a continuación elimínese el sobrenadante, fíltrese el resto de la suspensión, lávese el sólido recuperado dos veces con agua (200 ml) y séquese al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (91,21 g, 55%). EM (m/z): 325, 327, 329 (M+1).

Preparación 16

Síntesis de [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico

30 Añádase una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (606,3 ml, 1,21 mol) a una mezcla agitada de (3,4-dibromo-isotiazol-5-il)-amida del ácido (1R,2R)-2-metilciclopropanocarboxílico (148,1 g, 0,404 mol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (123,40 g, 0,444 mol) en 1,2-dimetoxietano grado HPLC (1,21 l) y desgasifíquese utilizando vacío y nitrógeno. Añádase dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (56,77 g, 80,84 mmol) en una porción, caliéntese a 83 °C durante 10 h, enfríese a temperatura ambiente y fíltrese a través de una capa de Celite® usando acetato de etilo para dar una solución bifásica. Sepárense las capas y extráigase la capa acuosa tres veces con diclorometano (200 ml). Combinense todas las capas orgánicas, lávese con salmuera (200 ml) y concéntrese a aproximadamente un volumen de 400 ml. Sepárese en dos partes y purifíquese cada una por cromatografía en gel de sílice por gradiente de 50:50 a 10:90 eluyendo con n-hexano: acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido de color marrón claro (107,32 g, 51%). EM (m/z): 391,393 (M+1).

40 Procedimiento alternativo para la síntesis de [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

45 Cárguese un matraz de fondo redondo con (3,4-dibromo-isotiazol-5-il)-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (2,55 g, 7,49 mmol), 2-metil-5-trimetilestannanil-2H-indazol (2,21 g, 7,49 mmol) y cloruro de litio (0,95 g, 22,48 mmol) en 1,4-dioxano (19,2 ml). Púrguese con nitrógeno durante 20 minutos, añádase tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,31 g, 1,12 mmol) y caliéntese a 105 °C durante 48 h. Cárguese directamente la mezcla de reacción en una columna de gel de sílice y purifíquese por elución con gradiente de 0:100 a 100:0 de acetato de etilo:iso-hexano para dar el compuesto del título (1,25 g, 43%). EM (m/z): 391, 393 (M+1).

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en el procedimiento alternativo de Preparación 16 utilizando 2-etil-5-trimetilestannanil-2H-indazol.

Preparación	Nombre	Datos
17	[4-bromo-3-(2-etil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 405, 407 (M+1)

50

Preparación 18

Síntesis de éster ter-butílico del ácido 5-{4-bromo-5-[(1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarbonil]-amino]-isotiazol-3-il}-indazol-1-carboxílico.

5 Disuélvase (3,4-dibromo-isotiazol-5-il)-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (3,0 g, 8,82 mmol) en 1,4-dioxano anhidro (88 ml) y añádase éster ter-butílico del ácido 5-trimetilestannanil-indazol-1-carboxílico (4,11 g, 9,70 mmol). Cúbrase con nitrógeno, añádase bis(trifenilfosfina) paladio (II) (0,62 g, 0,88 mmol) y caliéntese a 85 °C durante 4 días. Concéntrase y purifíquese el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 20:80 a 40:60 de acetato de etilo:hexanos para dar el compuesto del título (1,04 g, pureza 70% p/p, 17%) que se utiliza sin purificación adicional. EM (m/z): 477, 479 (M+1).

10 Preparación 19

Síntesis de [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico.

15 Desgasifíquese mediante burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos una mezcla de (3,4-dibromo-isotiazol-5-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (1,04 g, 3,19 mmol) y 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (1,29 g, 3,51 mmol) en 1,4-dioxano (16 ml) y una solución acuosa 2M de carbonato de sodio (7,98 ml). Añádase bis(trifenilfosfina) paladio(II) (448 mg, 0,64 mmol) y caliéntese a 80 °C durante 12 h. Enfriese, dilúyase con salmuera y acetato de etilo y sepárense las capas. Extráigase la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Séquense las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, fíltrese, concéntrase y purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 40:60 a 100:0 usando acetato de etilo:hexanos, para dar el compuesto del título como un sólido (0,6 g, 1,59 mmol, 50%). EM (m/z): 377, 379 (M+1).

20 Preparación 20

Síntesis de 2-bromo-6-ciclopentil-piridina.

25 Burbujéese nitrógeno a través de una solución yoduro de cobre (I) (1,48 g, 7,77 mmol), 2,6-dibromopiridina (8 g, 33,77 mmol) y cloruro de (1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno) paladio (II) (2,90 g, 3,55 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) durante 5 min. Añádase una solución 0,5 M de bromuro de ciclopentil zinc en tetrahidrofurano (79,70 ml, 39,85 mmol) en una porción y agítase durante una noche. Dilúyase con hexanos (800 ml) y fíltrese a través de un tapón de gel de sílice utilizando una solución de acetato de etilo:hexanos (10:90), para dar una solución clara. Concéntrase, purifíquese por cromatografía en fase inversa utilizando un gradiente de agua (con ácido trifluoroacético 1%): acetonitrilo, y combínense las fracciones que contienen el producto puro. Añádase una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a las fracciones combinadas hasta alcalinidad y extráigase con seis porciones de hexanos (150 ml). Séquense las capas de hexano sobre sulfato de sodio, fíltrese y concéntrase para dar el compuesto del título como un líquido transparente (3,75 g, 49%). EM (m/z): 226, 228 (M+1).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe en Preparación 20 utilizando bromuro de ciclobutil zinc o bromuro de ciclopropil zinc, respectivamente.

Preparación	Nombre	Datos
21	2-bromo-6-ciclobutil-piridina	EM (m/z): 212, 214 (M+1)
22	2-bromo-6-ciclopropil-piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 1,01 (m, 4H), 1,98 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,35 (t, 1H).

35 Preparación 23

Síntesis de 2-bromo-6-etil-piridina.

40 Añádase en atmósfera de nitrógeno una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (186,74 ml, 0,467 mol) durante 41 min a una solución de diisopropilamina (68,7 ml, 0,488 mol) en tetrahidrofurano (745 ml, 9,16 mol) a -78 °C (baño de hielo seco/acetona). Agítase durante 15 minutos y añádase 2-bromo-6-metilpiridina (49,3 ml, 0,424 mol) gota a gota durante 22 min. Agítase 15 minutos, añádase yoduro de metilo (52,87 ml, 0,848 mol) gota a gota durante 1 hora y a continuación caliéntese a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Añádase agua (250 ml) mientras se enfría con un baño de hielo seco/acetona y sepárense las capas. Extráigase la fase acuosa dos veces con acetato de etilo (300 ml). Combínense las fases orgánicas, concéntrase y purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 100:0 a 80:20 utilizando hexanos: acetato de etilo, para dar el compuesto del título como un aceite de color amarillo (59,74 g, 75%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,28 (t, 3H), 2,80 (q, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,45 (t, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe en la Preparación 23.

Preparación	Nombre	Datos
24	2-bromo-6-isopropil-piridina	EM (m/z): 200, 202 (M+1).
25	2-bromo-6-propil-piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 0,96 (t, 3H), 1,74 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,44 (t, 1H).

Preparación 26

Síntesis de 2-bromo-6-metoximetil-piridina.

- 5 Añádase gota a gota una solución de (6-bromo-piridin-2-il)-metanol (9,6 g, 51 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (29 ml) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite, 2,45 g, 61 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (96 ml) enfriada a 0-5 °C en atmósfera de nitrógeno. Después de que cese la producción de gas, añádase gota a gota yoduro de metilo (10,9 ml, 77 mmol) y caliéntese a temperatura ambiente durante 1 hora. Añádase agua helada (100 ml), dilúyase con salmuera (100 ml) y acetato de etilo (200 ml). Sepárense las capas. Extráigase la capa orgánica una vez con salmuera (100 ml), séquese sobre sulfato de sodio y decántese el líquido. Concéntrese a un
- 10 aceite de color amarillo pálido (11,1 g) y destílese usando un aparato de Kügelrohr (tubo de bolas) para dar el producto del título como un líquido incoloro (10,1 g, p.e. = 140-150 °C a 0,24 kPa, 93%). EM (m/z): 202, 204 (M+1).

Preparación 27

Síntesis de (6-bromo-piridin-2-il)-dimetil-amina.

- 15 Caliéntese una mezcla agitada de 2,6-dibromopiridina (15 g, 63 mmol) y dimetilamina (solución acuosa al 40%, 21,4 ml, 190 mmol, 3 equivalentes) en etanol (75 ml) durante 3 días a 70 °C. Evapórese la solución de color amarillo a un volumen reducido y dilúyase utilizando acetato de etilo (100 ml). Lávese con agua (40 ml) y salmuera (40 ml) y séquese sobre sulfato de sodio. Decántese el líquido y evapórese para dar aceite un amarillo de color pálido (13,8 g). Destílese utilizando un aparato de Kügelrohr (tubo de bolas) para dar el producto del título como un líquido incoloro (12,4 g, p.e. = 100-140 °C a 0,01 kPa). EM (m/z): 201,203 (M+1).

20 Preparación 28

Síntesis de (6-bromo-piridin-2-il)-metil-amina.

- 25 Añádase una solución 2 M de metilamina en tetrahidrofurano (33,6 ml, 67,12 mmol) a 2,6-dibromopiridina (5,3 g, 22,37 mmol) y caliéntese durante una noche a 110 °C en un tubo sellado. Concéntrese y purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 0:100 a 20:80 de acetato de etilo:iso-hexano para dar el compuesto del título (0,345 g, 8%) como un aceite de color amarillo pálido que cristaliza en reposo. EM (m/z): 185,187 (M+1).

Preparación 29

Síntesis de 2-bromo-6-difluorometil-piridina.

- 30 Añádase trifluoruro de dietilaminoazufre (31,5 ml, 0,238 mol) gota a gota durante 20 min a una solución agitada y enfriada de 6-bromo-piridin-2-carbaldehído (30,40 g, 0,158 mol) en diclorometano (600 ml) a 0 °C y caliéntese a temperatura ambiente durante una noche. Divídase la mezcla de reacción en dos lotes de igual volumen para facilitar el procedimiento. Agréguese lentamente, con sumo cuidado, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio durante 30 minutos. Lávese la capa acuosa una vez con diclorometano. Séquense las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, fíltrese y concéntrese. Purifíquese el material en bruto resultante por
- 35 cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 1:99 a 10:90 utilizando acetato de etilo:iso-hexano, para dar el compuesto del título (22,60 g, 68%) y una segunda fracción (9,4 g, pureza 90% p/p, 26%) que se utiliza sin purificación adicional. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 6,59 (t, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,73 (t, 1H).

El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en la Preparación 29.

Preparación	Nombre	Datos
30	2-bromo-6-fluorometil-piridina	GC-EM: 189, 191 (M+)

Preparación 31

Síntesis de 2-(6-bromo-piridin-2-il)-propano-2-ol.

5 Añádase una solución de bromuro de metil magnesio (3,0 M, 9,7 ml, 29,09 mmol) en tetrahidrofurano gota a gota durante 20 min a una solución enfriada de 1-(6-bromo-piridin-2-il)-etanona (5 g, 24,25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (48,5 ml) a 0 °C. Una vez completada la reacción, añádase agua (exotérmica), dilúyase utilizando acetato de etilo (50 ml) y sepárense las capas. Extráigase la fase acuosa una vez utilizando acetato de etilo (50 ml). Séquense las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, fíltrese y concéntrese para dar el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (5,69 g, 98%) que se utiliza sin purificación adicional. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,55 (s, 6H), 4,07 (s, 1H), 6,59 (t, 1H), 7,37 (t, 2H), 7,55 (t, 1H).

Preparación 32

Síntesis de 2-bromo-6-(1-fluoro-1-metil-etil)-piridina.

15 Añádase trifluoruro de (bis(2-metoxietil) amino)azufre (2,05 ml, 11,11 mmol) gota a gota a una solución enfriada de 2-(6-bromo-piridin-2-il)-propano-2-ol (2 g, 9,26 mmol) en diclorometano (46,3 ml) a -78 °C. Tras la adición, caliéntese a temperatura ambiente y agítese durante una noche. Añádase una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agítese hasta que se detenga la producción de gas. Fíltrese a través de un IST Phase Separator Frit® hidrófobo de 50 ml, concéntrese y purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 3:97 a 5:95 y a continuación a 10:90 con diclorometano: iso-hexano para dar el compuesto del título como un líquido incoloro (5,13 g, 71%). RMN de ¹H (CDCl₃) δ 1,66 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 7,37 (dd, 2H), 7,53 (m, 2H). ¹⁹F RMN (CDCl₃) δ -143,37 (s, 1F).

Preparación 33

Síntesis de 2-etil-6-tributylestannanil-piridina.

25 Añádase en atmósfera de nitrógeno una solución de ter-butil-litio en pentano (1,5 M, 80,3 ml, 120,5 mmol) gota a gota durante 1 hora a una solución enfriada de 2-bromo-6-etil-piridina (10,19 g, 54,77 mmol) en dietil éter anhidro (101,9 ml) a -78 °C a una velocidad tal que la temperatura de reacción interna no sea superior a -75 °C. Agítese 15 minutos y añádase cloruro de tri-n-butilestaño (16,25 ml, 57,51 mmol) gota a gota a una velocidad tal que la temperatura de reacción interna no sea superior a -70 °C. Caliéntese a temperatura ambiente, añádase agua y sepárense las capas. Extráigase la fase acuosa una vez con éter dietílico. Séquense las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, fíltrese y concéntrese para dar el compuesto del título como un líquido de color amarillo pálido (24,05 g, 94%) que se utiliza posteriormente sin purificación adicional. RMN de ¹H (CDCl₃) δ 0,88 (t, 9H), 1,09 (m, 6H), 1,32 (m, 9H), 1,56 (m, 6H), 1,57 (m, 6H), 2,80 (q, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,38 (t, 1H).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe en la Preparación 33 utilizando 2-bromo-6-isopropilpiridina y 2-bromo-6-difluorometil piridina.

Preparación	Nombre	Datos
34	2-isopropil-6-tributylestannanil-piridina	EM (m/z): agrupación 408-417 (M+1)
35	2-difluorometil-6-tributylestannanil-piridina	RMN de ¹ H (CDCl ₃) δ 0,88 (t, 9H), 1,12 (m, 6H), 1,33 (m, 6H), 1,56 (m, 6H), 6,63 (t, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,61 (t, 1H)

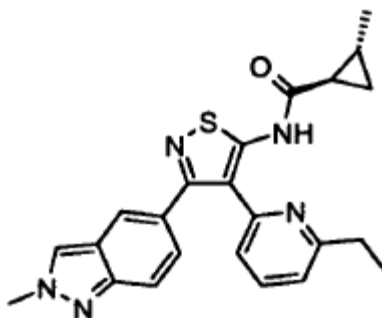
35 Preparación 36

Síntesis de dimetil-(6-tributylestannanil-piridin-2-il)-amina.

40 Añádase gota a gota una solución de (6-bromo-piridin-2-il)-dimetil-amina (8 g, 39,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) a una solución agitada y enfriada de n-butil-litio en hexanos (2,5 M, 19,1 ml, 47,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (160 ml) en atmósfera de nitrógeno a -75 °C a una velocidad tal que la temperatura de reacción interna no sea superior a -70 °C. Después de 1 hora a -75 °C, añádase gota a gota cloruro de tri-n-butilestaño (13 g, 39,8 mmol), agítese durante 30 minutos y caliéntese a 0 °C. Añádase agua (200 ml) y a continuación dilúyase con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y éter dietílico (200 ml) y sepárense las capas. Extráigase la fase orgánica una vez con salmuera (200 ml), séquese sobre sulfato de sodio, fíltrese y concéntrese para dar un líquido (25,4 g). Purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con iso-hexano: acetato de etilo:trietilamina 90:9:1, para dar el producto del título como un líquido incoloro (8,16 g, 50%). EM (m/z): agrupación 409-414 (M+1).

Ejemplo 1

Síntesis de [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.



5

Disuélvase [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazolilo-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (288 g, 0,736 moles) en THF (2,9 l), añádase 2-etil-6-(tributylestannil) piridina (498,8 g, 1,10 moles), y burbujéese con un flujo de nitrógeno bajo la superficie durante 10 minutos. Añádase cloruro de bis(trifenilfosfina) paladio (II) (26,4 g, 36,8 mmol) y continúese el burbujeo durante 5 min. Cámbiense el burbujeo a una purga de nitrógeno y caliéntese la mezcla a reflujo. Después de 56,5 horas, enfríese el contenido del matraz a temperatura ambiente y concéntrese la solución a presión reducida. Disuélvase la suspensión resultante en tolueno (6 l) y añádase HCl 1 N (3 l). Filtrese la mezcla bifásica a través de papel Whatman® GFF y transfíerese el filtrado a un matraz con salida inferior. Sepárense las capas y vuélvase a extraer la capa orgánica con HCl 1 N (3 l). Combinense las capas acuosas y lávese con tolueno (6 l). Añádase a la capa acuosa NaOH 5N a pH 9. Sepárense las capas y lávese la capa orgánica con salmuera (3 l). Séquese la capa orgánica sobre MgSO₄, fíltrese a través de papel Whatman® GFF y concéntrese a presión reducida para dar un residuo. Purifíquese el residuo mediante cromatografía con tapón de gel de sílice, eluyendo con acetonitrilo: heptano: cloruro de metileno (20:30:50). Combinense las fracciones apropiadas y concéntrese a presión reducida para dar el compuesto del título como una espuma amorfa. RMN de ¹H (CDCl₃, 400,0 MHz): δ 0,85 (m, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,96 (q, 2H), 4,24 (s, 1H), 6,19 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 12 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 13,0 (s, 1H).

Cristalización de [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

Disuélvase [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (113 mg, 270,6 μmol) en acetato de etilo (226 μl) con calentamiento y agitación suaves. Añádase hexanos (339 μl) a la solución caliente y déjese reposar la mezcla resultante mientras se enfría sola a temperatura ambiente. Filtrense los cristales resultantes y enjuáguese con hexanos (0,5 ml). Séquese al vacío el material a 35 °C para producir el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 400,0 MHz): δ 0,85 (m, 1H), 1,19 (d, 3H), 1,33 (m, 3H), 1,45 (t, 3H), 2,96 (q, 2H), 4,24 (s, 1H), 6,19 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,01 (d, 1H, J = 8 Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 12 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 8 Hz), 7,66 (d, 1H, J = 12 Hz), 7,89 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 13,0 (s, 1H).

Procedimiento alternativo para la síntesis de [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

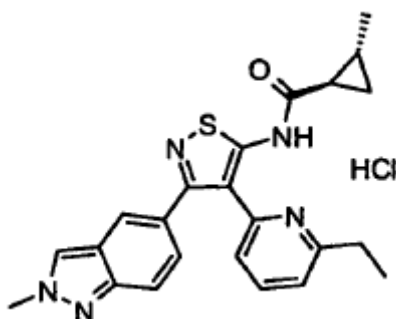
Púrguese en atmósfera de nitrógeno una solución de [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (6,04 g, 13,28 mmol) y 2-etil-6-tributylestannil-piridina (9,28 g, 19,91 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (52 ml) durante 30 minutos y añádase bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0) (0,35 g, 0,66 mmol) y caliéntese a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 4 días. Concéntrese, disuélvase el residuo en acetato de etilo y fíltrese a través de una almohadilla húmeda de Celite® usando acetato de etilo. Concéntrese y purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 60:40 a 70:30 y a continuación a 90:10 utilizando acetato de etilo:iso-hexano y a continuación acetato de etilo puro. Concéntrese, disuélvase en acetato de etilo (50 ml) y fíltrese. Añádase una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (6 ml) gota a gota en atmósfera de nitrógeno al filtrado y agítese durante 30 min. Fíltrese, lávese el sólido recuperado utilizando acetato de etilo (10 ml) y séquese durante una noche. Disuélvase en metanol (100 ml), divídase en tres fracciones de igual volumen y cárguese cada fracción en una columna Isolute® SCX-2 (20 g, Biotage AB) pre-lavada con metanol. Lávese con metanol (3 volúmenes de columna), elúyase con una solución 2 M de amoníaco en metanol (1 volumen de columna), combínese y concéntrese. Purifíquese adicionalmente por columna de SFC [2-etilpiridina (Princeton Chromatography Inc.), 60A, 7 μ de tamaño de partícula, fase móvil metanol 15% (con dietilmetilamina 0,2%): dióxido

de carbono 85%, presión de salida 10 MPa], utilizando metanol como disolvente de inyección [18 ml, volumen de inyección escalado de 1,5 ml/inyección (230 mg de material por inyección), inyectando cada 4 minutos para obtener un rendimiento de 3,5 g/h] para dar el compuesto del título (1,77 g, 32%). EM (m/z): 418 (M+1).

- 5 Las cantidades en trazas de metales pesados pueden ser eliminadas del compuesto del título purificado anterior utilizando el siguiente protocolo. Añádase resina CR20 Diaion® (28,86 g, Resindion-Mitsubichi Chemical) a una solución del compuesto del título (14,62 g, 34,56 mmol) en tolueno (577,2 ml) con agitación y calor a 60 °C durante 15 h. Enfríese a temperatura ambiente, fíltrese y lávese la resina recuperada con tolueno. Añádase resina Diaion CR20® fresca (28,86 g) al filtrado y agítese a 60 °C durante 7 horas. Enfríese a temperatura ambiente, fíltrese, lávese la resina recuperada con tolueno y concéntrese para dar un sólido de color amarillo (14,7 g). Disuélvase el sólido en metil t-butil éter (735 ml), lávese dos veces con una solución acuosa saturada de fluoruro de potasio (solución 43% p/p) durante 10 minutos, séquese sobre sulfato de magnesio, fíltrese y concéntrese. Tritúrese el residuo dos veces con hexanos (294 ml) con filtración y séquese al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco. EM (m/z): 418 (M+1).

Ejemplo 2

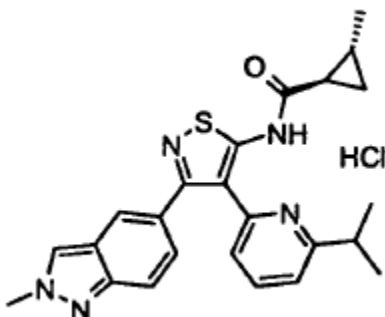
- 15 Síntesis de clorhidrato de [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.



- 20 Añádase lentamente con una jeringa una solución de cloruro de hidrógeno 1 M en éter dietílico (25,92 ml, 25,92 mmol) a una solución agitada de [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (11 g, 25,92 mmol) en acetato de etilo (135,30 ml) a temperatura ambiente para obtener una suspensión. Después de 10 minutos, concéntrese y séquese adicionalmente con alto vacío durante 3 días para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (11,92 g, 99%). EM (m/z): 418 (M-HCl+1). RMN de ¹H (DMSO-*d*₆) δ 0,86 (m, 1H), 1,10 (d, 3H), 1,17 (m, 1H), 1,27 (t, 3H), 1,39 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 3,02 (q, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,51 (d, 3H), 8,31 (s, 2H), 12,20 (s, 1H).

- 25 Ejemplo 3

Síntesis de clorhidrato de [4-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.



- 30 Púrguese en atmósfera de nitrógeno una solución de [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (6,31 g, 12,26 mmol) y 2-isopropil-6-tributylestannanil-piridina (15,08 g, 18,38 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (50 ml) durante 60 minutos y añádase bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0) (0,32 g, 0,61 mmol). Agítese a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 días, concéntrese a un volumen reducido y dilúyase con acetato de etilo (50 ml). Fíltrese a través de un lecho corto de Celite®, concéntrese a un aceite de color marrón oscuro y purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 60:40 a 90:10 utilizando acetato de etilo:iso-hexano para dar un aceite de color marrón claro (7,3 g). Disuélvase en acetato de etilo (40 ml) y añádase una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (4,5 ml, 9 mmol) para dar un

precipitado. Filtrese para dar un sólido de color crema (4,14 g). Disuélvase en metanol (15 ml), divídase en tres partes y cárguese cada parte en una columna Isolute SCX-2® (20 g, Biotage AB). Lávese con metanol (120 ml por columna) y elúyase de la columna con una solución 2M de amoníaco en metanol (100 ml por columna). Concéntrase a una espuma de color amarillo y purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 70:30 a 80:20 utilizando acetato de etilo:iso-hexano para dar la base libre del producto del título como un aceite de color amarillo. Disuélvase en acetato de etilo (40 ml), y añádase una solución 2 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (4,5 ml, 9 mmol) para dar un precipitado inmediato. Déjese reposar durante 1 hora después filtrese para dar el compuesto del título como un sólido en polvo de color blanco (3,85 g, 65%). EM (m/z): 432 (M-HCl+1).

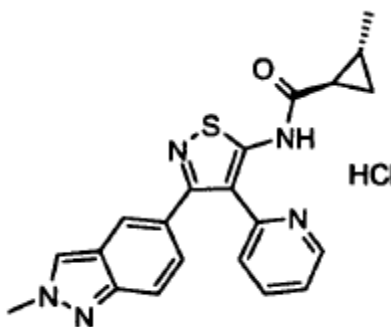
El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 3.

Ejemplo	Nombre	Datos
4	clorhidrato de [4-(6-difluorometil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 440 (M-HCl+1)

10

Ejemplo 5

Síntesis de clorhidrato de [3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-piridin-2-il-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.



15 Desgasifíquese mediante burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos una mezcla de tributil-2-piridinilestaño (244 µl, 0,70 mmol) y [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (0,25 g, 0,64 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (5,00 ml), añádase bis(tri-t-butilfosfina) paladio (0) (0,02 g, 31,95 µmol) y agítase a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Enfríese la mezcla de reacción a temperatura ambiente, añádase una solución acuosa al 10% de fluoruro de potasio (3 ml), agítase 10 minutos y extráigase con acetato de etilo. Lávense las capas orgánicas con salmuera, séquese sobre sulfato de magnesio, filtrese y concéntrase a sequedad. Purifíquese el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 0:100 a 100:0 utilizando acetato de etilo:iso-hexano, y a continuación purifíquese por HPLC de fase inversa (agua con bicarbonato de amonio (pH = 9) / acetonitrilo) para dar la base libre como un aceite incoloro. Disuélvase en acetato de etilo (1 ml), agréguese una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (250 µl) y concéntrase al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color blanco (111 mg). EM (m/z): 390 (M-HCl+1).

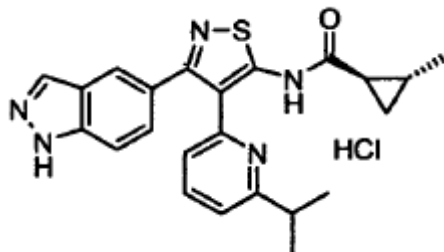
Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 5 utilizando (6-bromo-piridin-2-il)-dimetil-amina y [4-bromo-3-(2-etil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico o [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico. El Ejemplo 7 se prepara como la base libre omitiendo el tratamiento con cloruro de hidrógeno.

30

Ejemplo	Nombre	Datos
6	clorhidrato de [4-(6-dimetilamino-piridin-2-il)-3-(2-etil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 447 (M-HCl+1)
7	[4-(6-dimetilamino-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 440 (M+1)

Ejemplo 8

Síntesis de clorhidrato de [3-(1H-indazol-5-il)-4-(6-isopropil-piridin-2-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.



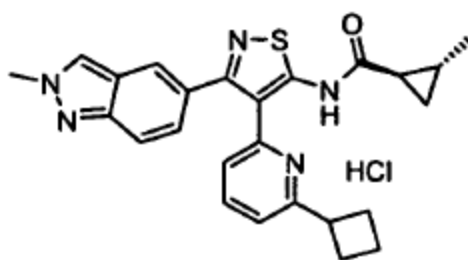
- 5 Añádase bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0) (7,4 mg, 0,01 mmol) a una solución agitada de éster ter-butílico del ácido 5-{4-bromo-5-[[[(1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxil]-amino]-isotiazol-3-il]-indazol-1-carboxílico (0,33g, 0,48 mmol) y 2-isopropil-6-tributylestannanil-piridina (0,308 g, 0,64 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (2,4 ml) en atmósfera de nitrógeno y caliéntese a 80 °C durante 18 horas. Purifíquese la solución de reacción directamente por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 20:80 a 60:40 utilizando acetato de etilo:hexanos para dar la base libre del compuesto del título (78 mg, 34%) y éster ter-butílico del ácido 5-{4-(6-isopropil-piridin-2-il)-5-[[[(1R,2R)-2-metil-ciclopropano-carboxil]-amino]-isotiazol-3-il]-indazol-1-carboxílico (85 mg, 29%). EM (m/z): 518 (M+1).

- 15 Disuélvase el éster ter-butílico del ácido 5-{4-(6-isopropil-piridin-2-il)-5-[[[(1R,2R)-2-metil-ciclopropano-carboxil]-amino]-isotiazol-3-il]-indazol-1-carboxílico (83 mg, 0,16 mmol) aislado en diclorometano (2 ml), añádase ácido trifluoroacético (2 ml) y agítase durante 2 horas. Concéntrese y purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 20:80 a 30:70 utilizando acetato de etilo: (diclorometano/hexanos 50:50) para dar la base libre del compuesto del título (47 mg). EM (m/z): 418 (M-HCl+1).

- 20 Combínense los dos lotes de la base libre del compuesto del título (125 mg, 0,3 mmol), suspéndase en éter dietílico (4 ml) y agréguese metanol para disolver. Añádase una solución 1 N de ácido clorhídrico en éter dietílico (0,3 ml, 0,3 mmol) y concéntrese. Séquese al vacío para dar el compuesto del título (92 mg, 42% en dos pasos). EM (m/z): 418 (M-HCl+1).

Ejemplo 9

Síntesis de clorhidrato de [4-(6-ciclobutil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.



- 25 Añádase a un recipiente de microondas 2-bromo-6-ciclobutil-piridina (0,18 g, 0,84 mmol), hexametildiestañ (0,18 ml, 0,84 mmol), cloruro de litio (97,5 mg, 2,30 mmol) y 1,4-dioxano anhidro (2,5 ml) y desgasifíquese mediante burbujeo con nitrógeno. Añádase tetraquis(trifenilfosfina) paladio (44,3 mg, 38,33 μmol) y caliéntese en un horno de microondas con agitación a 110 °C durante 5 min. para dar una solución de 2-ciclobutil-6-tributylestannanil-piridina.

- 30 Añádase secuencialmente a la solución anterior una solución desgasificada de [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (0,30 g, 0,77 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (2,5 ml) y bis(tri-*t*-butilfosfina) paladio (0) (0,05 g, 0,98 mmol). Caliéntese en un microondas a 100 °C con agitación durante 2 horas. Purifíquese la mezcla de reacción directamente por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 60:40 a 100:0 usando acetato de etilo:iso-hexano y a continuación purifíquese adicionalmente mediante una segunda cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 100:0 a 97:3 utilizando diclorometano: metanol para dar la base libre del compuesto del título. Disuélvase en una cantidad mínima de diclorometano, añádase una solución 2 M de cloruro de hidrógeno (0,11 ml, 0,22 mmol) en éter dietílico y concéntrese a sequedad para dar el compuesto del título (88,80 mg, 24%) como un sólido de color blanco. EM (m/z): 444 (M-HCl+1).

Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 9 a partir de [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico y las correspondientes 2-bromo-piridinas 6-sustituidas.

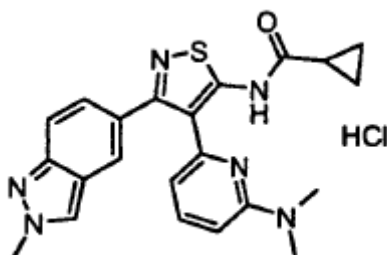
Ejemplo	Nombre	Datos
10	clorhidrato de [4-(6-ciclopropil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 430 (M-HCl+1)
11	clorhidrato de [4-[6-(1-fluoro-1-metil)-piridin-2-il]-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 450 (M-HCl+1)
12	clorhidrato de [4-(6-metil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 404 (M-HCl+1)
13	clorhidrato de [4-(6-metilamino-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 419 (M-HCl+1)

- 5 Los siguientes compuestos se preparan esencialmente como se describe en el Ejemplo 9 a partir de [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico y las correspondientes 2-bromo-piridinas 6-sustituidas y se aíslan como su base libre.

Ejemplo	Nombre	Datos
14	[3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-4-(6-propil-piridin-2-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 432 (M+1)
15	[4-(6-ciclopentil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 458 (M+1)
16	[4-(6-fluorometil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 422 (M+1)
17	[4-(6-metoximetil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 434 (M+1)

Ejemplo 18

- 10 Síntesis de clorhidrato de [4-(6-dimetilamino-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico.

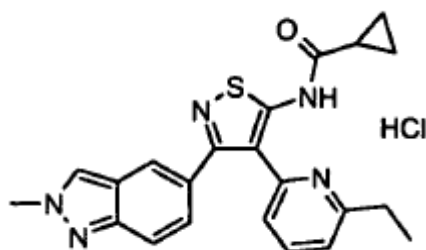


- 15 Desgasifíquese mediante burbujeo de nitrógeno una mezcla de dimetil-(6-tributylestannanil-piridin-2-il)-amina (0,34 g, 0,84 mmol) y [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0,24 g, 0,64 mmol) en 1,2-dimetoxietano (3 ml) durante 10 minutos, añádase bis(tri-t-butilfosfina) paladio (0) (0,02 g, 32,21 μ mol) y agítese a 100 °C en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Enfriese a temperatura ambiente, añádase una

5 solución acuosa al 10% de fluoruro de potasio (3 ml), agítase 40 minutos y extráigase con acetato de etilo. Lávese la capa orgánica con salmuera, séquese sobre sulfato de magnesio, fíltrese y concéntrese. Purifíquese por cromatografía de intercambio iónico en una columna Isolute SCX-2® (10 g, Biotage AB) como se describe esencialmente en el Ejemplo 3, y a continuación purifíquese adicionalmente por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 0:100 a 80:20 utilizando acetato de etilo:iso-hexano y purifíquese aún más por HPLC de fase inversa (agua con bicarbonato de amonio (pH = 9) / acetonitrilo) para dar la base libre del compuesto del título. Disuélvase en metanol, añádase una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (240 µl, 0,24 mmol) y concéntrese al vacío para dar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,11 g, 0,24 mmol). EM (m/z): 419 (M+1).

10 Ejemplo 19

Síntesis de clorhidrato de [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico.



15 Desgasifíquese mediante burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos una mezcla de [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico (0,3 g, 0,79 mmol) y 2-etil-6-tributilestannanil-piridina (2,0 g, 5,05 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (4 ml). Añádase bis(tri-t-butilfosfina) paladio (0) (41 mg, 0,79 mmol), caliéntese a 80 °C y agítase durante 20 h. Déjese enfriar a temperatura ambiente y purifíquese directamente por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 50:50 a 100:0 utilizando hexanos: acetato de etilo y a continuación purifíquese adicionalmente por HPLC de fase inversa (Kromasil® KR100-10C18-250P2, 50,8 mm x 25 cm, caudal 60 ml/min), eluyendo con gradiente de 15:85 a 80:20 con agua (con ácido trifluoroacético 0,1%) / acetonitrilo (con ácido trifluoroacético 0,1%) durante 60 min. Combinense las fracciones, alcalinícese con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, extráigase con diclorometano dos veces, séquese sobre sulfato de sodio anhidro, fíltrese y concéntrese para dar un sólido (0,132 g, 0,33 mmol). Disuélvase en diclorometano (1,6 ml), enfríese a 0 °C y añádase una solución 1 M de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (0,327 ml, 0,33 mmol) con agitación. Después de 10 minutos, concéntrese al vacío, tritúrese el residuo dos veces con éter dietílico y séquese al vacío para dar el compuesto del título como un sólido (0,111 g, 0,25 mmol). EM (m/z): 404 (M-HCl+1).

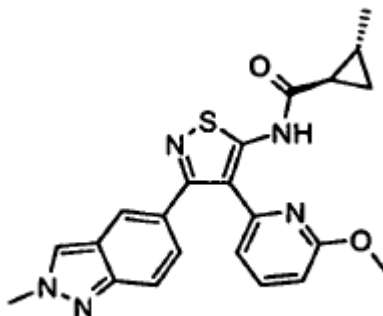
El siguiente compuesto se prepara esencialmente como se describe en el Ejemplo 19 utilizando 2-isopropil-6-tributilestannanil-piridina.

Ejemplo	Nombre	Datos
20	clorhidrato de [4-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	EM (m/z): 418 (M-HCl+1).

30

Ejemplo 21

Síntesis de [4-(6-metoxi-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.



5

Añádase una solución 0,5 M de bromuro de 6-metoxi-2-piridilzinc en tetrahidrofurano (6,13 ml, 3,07 mmol) a una solución de [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (0,24 g, 0,61 mmol) en 1,2-dimetoxietano anhidro (3,1 ml) y desgasifíquese mediante burbujeo con nitrógeno durante 20 min. Añádase bis(tri-tbutilfosfina) paladio (0) (0,01 g, 12,27 μ mol), agitando a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante una noche y a continuación caliéntese a 55 $^{\circ}$ C durante 48 h. Dilúyase con salmuera y extráigase utilizando acetato de etilo. Séquense las capas de acetato de etilo sobre sulfato de magnesio, fíltrese y concéntrese. Purifíquese por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con gradiente de 0:100 a 30:70 eluyendo con acetato de etilo:cloroformo y a continuación purifíquese aún más por HPLC de fase inversa (agua con bicarbonato de amonio (pH = 9) / acetonitrilo) para dar el compuesto del título (29,6 mg). RMN de 1 H (CD₃OD) δ 0,85 (m, 1H), 1,18 (d, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,24 (s, 3H), 6,57 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 12,17 (sa, 1 H).

10

15

Ejemplo 22

Cristalización de [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

Disuélvase [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (185 g, 0,44 mol) en acetato de etilo (555 ml) con agitación. Añádanse cristales semilla del Ejemplo 1 (200 mg), seguido de hexanos (800 ml). Agítase la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos. Fíltrense los cristales resultantes y enjuáguese con hexanos (50 ml). Séquense los sólidos en una estufa de vacío a 35 $^{\circ}$ C para producir el compuesto del título como un sólido cristalino de color blanco. EM (m/z): 418 (M+1), DSC (inicio) p.f. = 159,4 $^{\circ}$ C.

25

Ejemplo 23

Síntesis de [4-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

Equípese un matraz de fondo redondo de 3 bocas, de 3 l, con agitación en la parte superior, termopar, condensador, camisa de calentamiento y purga de nitrógeno. Cárguese el matraz con [4-bromo-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico (96 g, 0,25 moles) y THF (1 l). Añádase 2-isopropil-6-(tributilestannil) piridina (182 g, 0,44 moles) y agítase. Burbujéese con nitrógeno debajo de la superficie durante 20 minutos. Añádase bis(trifenilfosfina) paladio (II) (8,62 g, 0,012 moles) y continúese con el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Cámbiese el burbujeo a una purga de nitrógeno y caliéntese a reflujo el contenido del recipiente.

30

Agítase la mezcla de reacción durante 3 días en condición de reflujo (aproximadamente 37% del material de partida remanente por CLEM). Enfríese la mezcla de reacción a 35 $^{\circ}$ C, desgasifíquese durante 15 minutos, y añádas catalizador de paladio adicional (1% mol). Agítase la reacción durante 2 días en condición de reflujo (22% del material de partida remanente por CL/EM). Enfríese la mezcla de reacción a 35 $^{\circ}$ C, desgasifíquese durante 15 minutos y añádase catalizador de paladio adicional (4% mol). Agítase la reacción durante 2 días a reflujo (13% de material de partida remanente por CL/EM). Enfríese la mezcla de reacción a 35 $^{\circ}$ C, desgasifíquese durante 15 minutos, y añádase catalizador de paladio adicional (5 mol %). Agítase la reacción durante 4,5 horas a reflujo (11% de material de partida remanente por CL/EM). Enfríese la mezcla de reacción a 35 $^{\circ}$ C, desgasifíquese durante 15 minutos, y añádase catalizador de paladio adicional (5 mol %). Una vez más agítase durante 15 horas a reflujo (aproximadamente 6% de material de partida remanente por CL/EM). Concéntrese la solución al vacío para eliminar

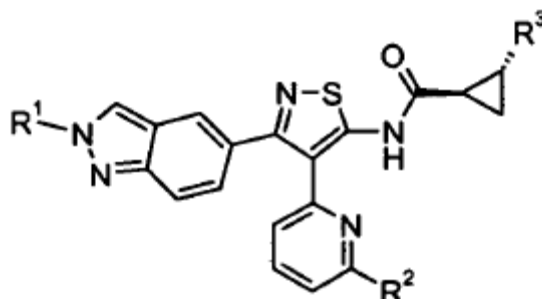
40

el disolvente. Trátense la suspensión resultante con tolueno (2 l) y HCl 1 N (1 l). Fíltrese la mezcla bifásica a través de Celite®. Sepárense las capas y vuélvase a extraer la capa orgánica con HCl 1 N (1 l X 3). Combínense las capas acuosas y extráigase con tolueno (1 l). A continuación, trátense la capa acuosa con tolueno (2 l) y NaOH 5 N a pH = 11. Sepárense las capas y extráigase la capa acuosa con tolueno (1 l X 2). Lávense las capas orgánicas combinadas con salmuera (700 ml), séquese sobre sulfato de sodio, y fíltrese. Evapórese el filtrado al vacío para obtener el producto en bruto como un aceite de color amarillo (78 g, 63% de pureza). Purifíquese el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el producto del título. Purifíquese adicionalmente por cristalización a partir de acetato de etilo y hexanos. Combínense los lotes y trátense con tolueno (500 ml) y HCl 1 N (250 ml). Sepárense las capas y vuélvase a extraer con HCl 1 N (3 x 250 ml). Combínense las capas acuosas y extráigase con tolueno (300 ml). Trátense la capa acuosa con tolueno (500 ml) y NaOH 5 N a pH = 11. Sepárense las capas y extráigase la capa acuosa con tolueno (2 x 500 ml). Lávense las capas orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), séquese sobre sulfato de sodio, y fíltrese. Concéntrese el filtrado al vacío. Cristalícese el residuo resultante a partir de acetato de etilo y hexanos para proporcionar 40 g del compuesto del título como un sólido de color blanco. p.f. = 142 ° - 144 °C. EM (ES), m/z 432 (M+1).

15

REIVINDICACIONES

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



5 en la que

R¹ es H o alquilo C₁-C₃;

R² es H, alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅, fluoroalquilo C₁-C₃, NR⁴R⁵, alcoxi C₁-C₃ o alcóximetilo C₁-C₃;

R³ es H o metilo; y

R⁴ y R⁵ son independientemente H o alquilo C₁-C₃.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en el que

R¹ es alquilo C₁-C₃;

R² es alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₅ o fluoroalquilo C₁-C₃; y

R³ es metilo.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹ es alquilo C₁-C₃.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R² es alquilo C₁-C₃.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1, 3 o 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R³ es metilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que

R¹ es H, metilo o etilo;

R² es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, fluorometilo, difluorometilo, 1-fluoro-1-metil-etilo, metilamino, dimetilamino, metoxi o metóximetilo; y R³ es H o metilo.

25 7. El compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que es [4-(6-etil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 8. El compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 que es [4-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. El compuesto reivindicado en la reivindicación 8 que es [4-(6-isopropil-piridin-2-il)-3-(2-metil-2H-indazol-5-il)-isotiazol-5-il]-amida del ácido (1R,2R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

35 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

11. Un compuesto reivindicado en una de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.

12. Un compuesto reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de la ansiedad.