



Organización y
Digitalización CSA Ltda.

epitlVSO morcejeu6iG
A Organizaci6n y
Digitalizaci6n CSA Ltda



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISI6N DE NUEVAS CREACIONES

08-124715

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

SOLICITANTE: ELI LILLY AND COMPANY

DIRECCI6N: Lilly Corporate Center, Indian6polis, Indiana 46285 E.U.A.

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOT6 24 de Noviembre de 2008

OLARTE RAISBECK



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124715- -00000-0000

Fecha: 2008-11-24 15:50:57 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYI Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 136

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2008/000181

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY

Dirección: Lilly Corporate Center,
Indianápolis, Indiana 46285 E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense
Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

Teléfono: _____ **Fax:** _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747Bta
TP 74.295

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/070572 Fecha Junio 7, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/103185 Fecha Agosto 28, 2008

6

Título (54) CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

Clasificación Internacional (51) C07D 275/03, A61K 31/425, A61P 25/04

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Junio 8, 2006

(31) Número de Solicitud

60/811,839

9

Comprobante de pago No. 08-91,030

Fecha Noviembre 21 de 2008

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 07-128-249

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional, Secuencias.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

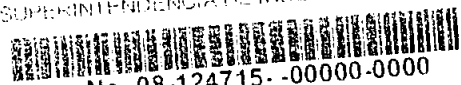
LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/070572

1. **Ryan Thomas BACKER,**
4709 Bryant Avenue South,
Minneapolis, MN 55419
Estadounidense
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Matthew Joseph FISHER,**
10650 North Quail Ridge Court,
Mooresville, IN 46158
Estadounidense
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Steven Lee KUKLISH,**
11417 Trenton Court,
Fishers, IN 46038
Estadounidense
Nacionalidad: Estadounidense
4. **Sean Patrick HOLLINSHEAD,**
939 North Hudson Street,
Indianápolis, IN 46202
Estadounidense
Nacionalidad: Británico
5. **Edward C. R SMITH,**
9969 Parkway Drive,
Fishers, IN 46037
Estadounidense
Nacionalidad: Estadounidense
6. **Kumiko TAKEUCHI,**
6342 Robinsrock Drive,
Indianapolis, IN 46268
Estadounidense
Nacionalidad: Estadounidense

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-124715-00000-0000

Fecha: 2008-11-24 15:50:57 Dep. 2020 NULCREACION
Lm 11 PATENTE Lm 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios 136

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

BO OFICIAL DE CAJA : 08 - 91,030
FECHA : NOVIEMBRE 21 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	11592416	21/11/2008	4,694,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado
Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 11270
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3203

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003; conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C



MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.



Todd Rokita
Secretary of State

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July*, 2003
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Seal/Stamp:



10. Signature:

Todd Rokita

Indiana Secretary of State

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FINER, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,

/ 7 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Executive Director, International
Patents
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of
America

is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain
Patent Matters, executed January 20, 2003;
pursuant to the authority granted to the
General Counsel of the Company by the
executive Committee of the Board of
Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

Peter G. Stringer
mayor de edad y domiciliado

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de

de

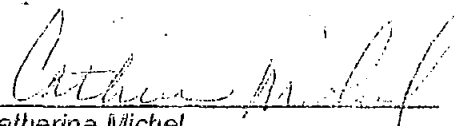
4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):


Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 August 2008 (28.08.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/103185 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 275/03 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)

(74) Agent: JACKSON, Thomas, E.; Eli Lilly And Company,
Patent Division, P. O. Box 6288, Indianapolis, IN 46206-
6288 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2007/070572 ✓

(22) International Filing Date: 7 June 2007 (07.06.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/811,839 ✓ 8 June 2006 (08.06.2006) ✓ US

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(71) Applicant (for all designated States except US): ELI
LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ✓ BACKER, Ryan,
Thomas [US/US]; 4709 Bryant Avenue South, Min-
neapolis, MN 55419 (US). ✓ FISHER, Matthew, Joseph
[US/US]; 10650 North Quail Ridge Court, Mooresville,
IN 46158 (US). ✓ KUKLISH, Steven, Lee [US/US]; 11417
Trenton Court, Fishers, IN 46038 (US). ✓ HOLLINSHEAD,
Sean, Patrick [GB/US]; 939 North Hudson Street, In-
dianapolis, IN 46202 (US). ✓ SMITH, Edward, C, R
[US/US]; 9969 Parkway Drive, Fishers, IN 46037 (US).
✓ TAKEUCHI, Kumiko [US/US]; 6342 Robinsrock Drive,
Indianapolis, IN 46268 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

WO 2008/103185 A2

(54) Title: SUBSTITUTED CARBOXAMIDES

(57) Abstract: This application relates to a substituted carboxamide compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein, a pharmaceutical composition thereof, and its use in treating pain.

-1-

SUBSTITUTED CARBOXAMIDES

This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No.

5 60/811839, filed June 8, 2006.

This invention relates to certain substituted carboxamides, particularly certain N-acylated substituted 5-amino-4-methylisothiazole derivatives, as well as to processes for their preparation, pharmaceutical compositions comprising the substituted carboxamides, and methods for their use.

10 L-Glutamate is the major excitatory neurotransmitter in the central nervous system and is referred to as an excitatory amino acid. Glutamate receptors are composed of two major subtypes: the ligand-gated ion-channel ionotropic receptors, and the G-protein-coupled seven-transmembrane-domain metabotropic receptors (mGluRs). The metabotropic family comprises eight members and is sub-divided into three groups based
15 on sequence similarity, signal transduction, and pharmacology. Group I receptors (mGluR₁ and mGluR₅, and their splice variants) are positively coupled to inositol phosphate hydrolysis and the generation of an intracellular calcium signal. Group II receptors (mGluR₂ and mGluR₃) and Group III receptors (mGluR₄, mGluR₆, mGluR₇, and mGluR₈) are negatively coupled to adenylyl cyclase and regulate cyclic AMP levels
20 by indirectly inhibiting adenylyl cyclase activity. Group I receptors are located primarily post-synaptically and increase neuronal excitation, whereas Group II and Group III receptors are located primarily presynaptically and function as autoreceptors to decrease the excessive release of glutamate. Thus, the mGlu receptor subtypes have unique expression patterns in the central nervous system, which can be targeted with new and
25 selective agents. See, for example, Augelli-Szafran, C. E.; Schwarz, R.D. Annual Reports in Medicinal Chemistry (2003) 38, 21-30 in which mGluR₁ antagonists are described as useful as neuroprotective agents in animal models of cerebral infarction, in models of pain involving spinal nerve ligation, in a formalin-induced pain model and in a migraine model. Also, mGluR₁ antagonists have been shown to be useful in (seizure)
30 models of epilepsy and in (anti)anxiety models. In tissues in which mGluR₁ receptors are found, they may be implicated in pain.

-2-

Glutamate is the major excitatory neurotransmitter conveying sensory information onto neurons in the spinal cord and CNS during persistent pain states. Clinical chronic or persistent pain is postulated to depend at least in part on long-term increases in synaptic efficacy of glutamatergic inputs to somatosensory neurons of the spinal cord and

5 supraspinal nociceptive regions following intense peripheral stimuli, tissue injury or nerve damage. This enhanced synaptic transmission leads to a reduction in pain threshold, an amplification of pain responses and a spread of pain sensitivity to non-injured areas. Immunocytochemical data demonstrate that mGlu₁ receptors are expressed in several regions of the ascending glutamatergic nociceptive pathways.

10 Evidence indicates that stimulation of mGlu₁ receptors promotes an increase in neuronal excitation and fast glutamatergic synaptic transmission. The long-lasting actions of the intracellular signal transduction mechanisms recruited by mGlu₁ receptor stimulation support these receptors for sustaining central sensitization both at the spinal cord level and at the supraspinal level. Thus, a reduction of excitation by an mGlu₁ receptor

15 antagonist is expected to provide a useful therapy for treatment of persistent pain conditions.

Further support for the use of an mGlu₁ receptor antagonist to ameliorate nociceptive responses induced by chronic inflammatory and non-inflammatory nociceptive stimuli in behavioral studies has been reported: The selective mGlu₁ receptor

20 antagonist LY456236 can reduce nocifensive responses in the formalin test and mechanical allodynia in the L5/L6 spinal nerve ligation model of neuropathic pain. See, Varty, G.B., et al., *Psychopharmacology (Berl.)*. (2005), 179, 207-217.

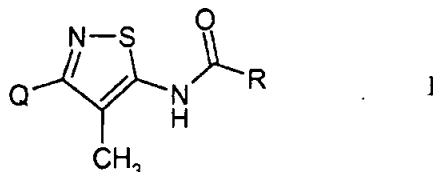
The compounds of the present invention are selective antagonists of the Group I metabotropic receptors, particularly the mGluR₁ receptor (mGluR₁), especially with

25 respect to mGluR₂, mGluR₃ and mGluR₄; and they may be selective with respect to mGluR₅. As such they are useful for the treatment of conditions associated with those metabotropic glutamate receptors, such as pain, particularly chronic pain (or persistent pain), for example chronic neuropathic pain, chronic inflammatory/joint related pain, or chronic non-inflammatory/non-neuropathic pain (NINN pain), as well as for treatment of

30 migraine or epilepsy.

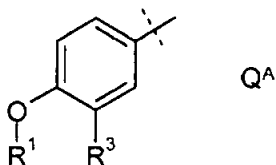
-3-

Thus, according to the invention, there is provided a compound of formula I,



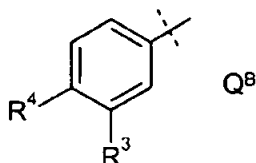
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

Q is a phenyl group of formula Q^A



in which R¹ is methyl or ethyl, and R³ is hydrogen or fluoro; or

Q is a phenyl group of formula Q^B



in which

- 10 R³ is hydrogen or fluoro, and R⁴ is hydrogen, fluoro, chloro or bromo; or each of R³ and R⁴ is chloro; or R³ is hydrogen and R⁴ is methylthio or 1,1-difluoroethyl; and R-CO is (R,R)-trans-2-methylcyclopropanecarbonyl.

- As used herein, the expression a compound of formula I or the expression a compound of the invention includes the compound, as well as a pharmaceutically acceptable salt of said compound. When used in this specification, unless otherwise defined, the following terms have the meanings given: Halo is fluoro, chloro, bromo or iodo. Alkyl, alkoxy, etc. denote both straight and branched groups; but reference to an individual radical such as "propyl" embraces only the straight chain ("normal") radical, a branched chain isomer such as "isopropyl" being specifically denoted.

- 20 While the R-CO group of the instant invention is chiral, the compound of formula I may be present in a mixture with its enantiomer, such as a racemic mixture, and/or with either of the cis-diastereomers. Preferably, the compound of the invention is

-4-

the substantially pure (R,R)-isomer with an enantiomeric excess of, for example, 95% or greater. As noted below, the compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, may exhibit polymorphism and/or may form a solvate with water or an organic solvent. The present invention also encompasses any such polymorphic form,
5 any solvate or any mixture thereof.

A particular value for Q is 4-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, phenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 4-(methylthio)phenyl or 4-(1,1-difluoroethyl)phenyl.

A particular compound of formula I is one wherein Q is Q^A.

10 Another particular compound of formula I is one wherein Q is Q^B, and, more particularly wherein R⁴ is chloro.

For any of the above compounds, a particular value of R³ is hydrogen.

When Q is Q^B, R⁴ is chloro and R³ is hydrogen, the compound of formula I is (R,R)-N-[3-(4-chlorophenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropane-
15 carboxamide (or a pharmaceutically acceptable salt thereof).

A preferred compound of formula I is (R,R)-N-[3-(4-methoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A pharmaceutically acceptable salt of a compound of the invention is one which is
20 the acid addition salt of the compound of formula I with an organic or inorganic acid which affords a physiologically acceptable anion.

As an additional aspect of the invention there is provided a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as provided in any of the descriptions herein together with a pharmaceutically
25 acceptable diluent, excipient or carrier.

Further, there is provided a pharmaceutical composition for treating pain, particularly chronic pain, containing as an active ingredient a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as provided in any of the descriptions herein.

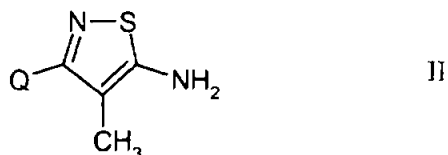
A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I may be
30 prepared by a conventional method, which may include control of the particle size, such as micronization, or the use of a nanodispersion. Preferably, the pharmaceutical composition is a composition suitable for oral administration.

-5-

A compound of formula I may be prepared by processes which include processes known in the chemical art for the production of structurally analogous compounds or by a novel process described herein. A novel process described herein provides another aspect of the invention. A process for the preparation of a compound of formula I, or a
5 pharmaceutically acceptable salt thereof, and novel intermediates for the manufacture of a compound of formula I provide further features of the invention and are illustrated by the following procedures in which the meaning of the generic radicals are as defined above, unless otherwise specified.

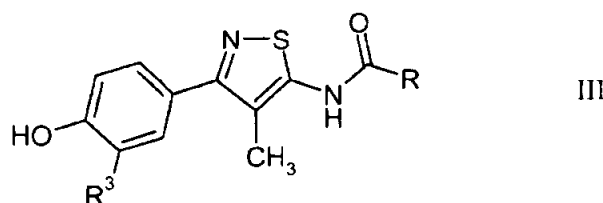
Thus, there is provided a process for preparing a compound of formula I, or a
10 pharmaceutically acceptable salt thereof, as provided in any of the above descriptions comprising the step selected from

(A) acylating an amine of formula II,



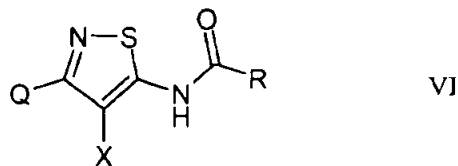
using an acid of formula HOOC-R, or an activated derivative thereof;

15 (B) for a compound of formula I in which Q is Q^A, alkylating the phenolic oxygen of a compound of formula III



in which R³ is hydrogen or fluoro, using a reagent of formula R¹-Y in which Y is a conventional leaving group for nucleophilic substitution; and

20 (C) methylating a corresponding compound of formula VI



in which X is bromo or iodo;

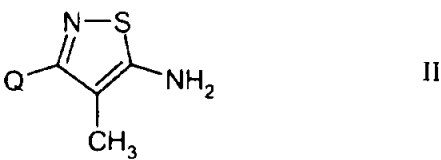
-6-

whereafter, for any of the above procedures, when a pharmaceutically acceptable salt of a compound of formula I is required, it is obtained by reacting the basic form of the compound of formula I with an acid affording a physiologically acceptable counterion or by any other conventional procedure;

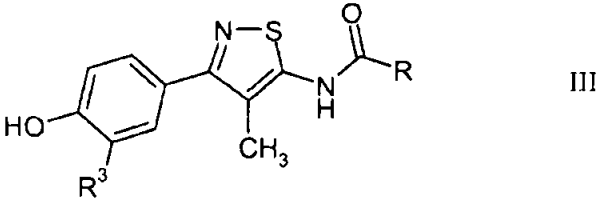
5 and wherein, unless otherwise specified above, Q, R-CO and R¹ have any of the values defined hereinabove.

Thus, as an aspect of the invention, there is provided a compound selected from:

(a) an amine of formula II,

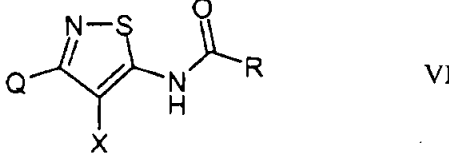


10 (b) a compound of formula III



in which R³ is hydrogen or fluoro, and

(c) a compound of formula VI



15 in which X is bromo or iodo,

wherein, unless otherwise specified, Q and R-CO have any of the values defined hereinabove.

For an acid of formula HOOC-R, a typical activated derivative includes an ester (particularly a lower alkyl ester such as the methyl or ethyl ester or the benzyl ester), an
 20 acid halide (particularly the acid chloride) and an activated ester or anhydride (including the 4-nitrophenyl ester and an activated ester or anhydride derived from a coupling

-7-

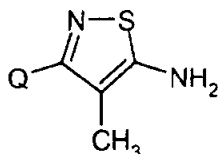
reagent). With a lower alkyl ester or the benzyl ester, the acylation may be carried out using, for example, trimethylaluminum or potassium t-butoxide.

As used herein, a leaving group "Y" is a moiety which is displaced in a nucleophilic substitution reaction, for example a halo group (such as bromo or iodo), a sulfonate ester group (such as methylsulfonyloxy, p-toluylsulfonyloxy or trifluoromethylsulfonyloxy, and more particularly, for methylation, methoxysulfonyloxy), or the reactive species of a Mitsunobu reaction, such as the one derived from treating an alcohol with triphenylphosphine, diethyl azodicarboxylate and triethylamine.

For methylating a compound of formula VI in which X is bromo or iodo, a Stille coupling procedure using, for example, tetramethyltin and a Stille catalyst, such as bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride, in dimethylformamide, may be employed; or, alternatively, a trans-metalation - methylation procedure, using, for example, butyllithium followed by methyl iodide in tetrahydrofuran, may be employed.

An acid of formula HOOC-R may be obtained by using a published procedure. Conveniently, an acid of formula HOOC-R is obtained by a procedure described in the preparations below. Conveniently, the acid of formula HOOC-R is resolved as a salt, preferably, as (S)-2-amino-3-phenyl-1-propanol (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (1:1) salt, more preferably in crystalline form, which provides a further aspect of the invention. Thus, there also is provided the process described hereinabove wherein the acid of formula HOOC-R, or an activated derivative thereof, is obtained by using conventional methodology from (S)-2-amino-3-phenyl-1-propanol (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (1:1) salt.

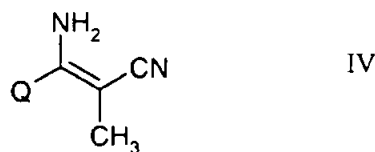
An amine of formula II,



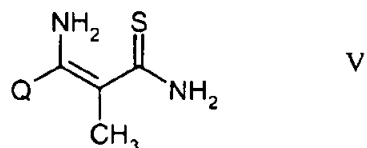
II

conveniently is obtained by a procedure described below. Generally, a benzonitrile of formula Q-CN is condensed with propionitrile to provide a nitrile of formula IV,

-8-

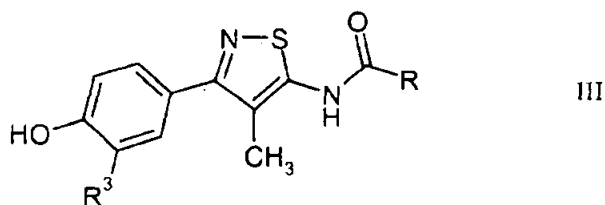


which is converted into the thioamide of formula V,

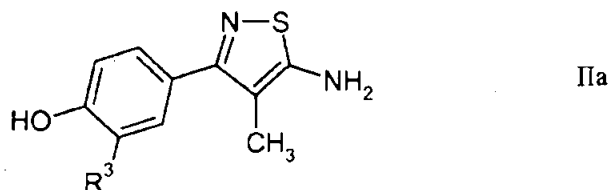


- conveniently using thioacetamide. Oxidation of the thioamide of formula V,
 5 conveniently using hydrogen peroxide, affords the 5-aminoisothiazole of formula II.

A compound of formula III



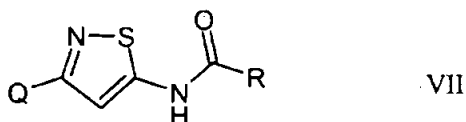
- in which R-CO is (R,R)-trans-2-methylcyclopropanecarbonyl and R³ is hydrogen or
 fluoro provides another aspect of the invention, and it may be obtained by acylating the
 10 corresponding amino phenol of formula IIa



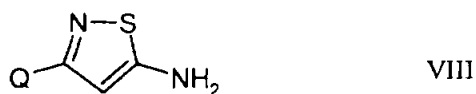
- using an acid of formula HOOC-R, or an activated derivative thereof. The compound of
 formula IIa may be obtained by removal of the O-protecting group from a corresponding
 compound in which the phenolic oxygen is protected by an O-protecting group.
 15 Conveniently, the compound of formula IIa is obtained by O-demethylation of the
 corresponding methoxy compound of formula II. A particular compound of formula III is
 (R,R)-N-[3-(4-hydroxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropane-
 carboxamide.

-9-

A compound of formula VI in which X is bromo or iodo may be obtained by brominating or iodinating a corresponding compound of formula VII.

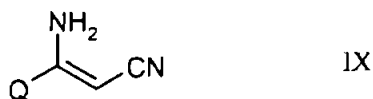


The compound of formula VII conveniently is obtained by acylating the
5 corresponding amine of formula VIII,

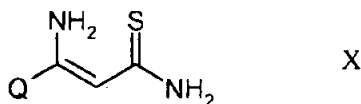


using an acid of formula HOOC-R, or an activated derivative thereof.

The amine of formula VIII may be prepared using a similar procedure to that described for the preparation of an amine of formula II, but beginning with the
10 benzonitrile of formula Q-CN and acetonitrile to afford a nitrile of formula IX,

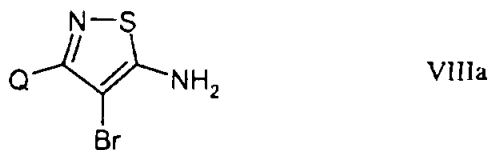


which is converted into a thioamide of formula X,



and oxidatively cyclized to afford the amine of formula VIII.

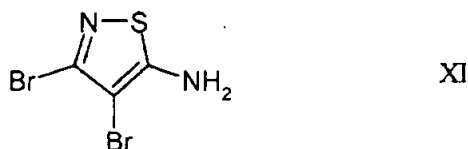
15 Alternatively, the thioamide of formula X, may be treated with two equivalents (or slightly more, such as 2.2 equivalents) of bromine to effect both cyclization and bromination to afford an amine of formula VIIIa,



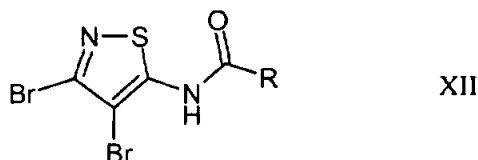
which is acylated using an acid of formula HOOC-R, or an activated derivative thereof, to
20 afford the corresponding compound of formula VI in which X is bromo.

A further alternative preparation of a compound of formula VI in which X is bromo is as follows. Acylating 3,4-dibromoisothiazol-5-ylamine, formula XI,

-10-



using an acid of formula HOOC-R, or an activated derivative thereof, affords the corresponding compound of formula XII,



- 5 which is cross-coupled with a boronic acid of formula Q-B(OH)₂ to provide the compound of formula VI in which X is bromo.

The relative potency and selectivity of compounds of the instant invention for mGlu₁ receptors is evaluated using stable clonal cell lines expressing recombinant mGlu₁, 2, 3, 4, 5 or 8 receptors transfected into AV12 cell lines containing the rat EAAT1 glutamate transporter (RGT) cells.

For example, in more detail, compounds of the present invention are evaluated for effects on glutamate induced calcium flux responses using an AV-12 cell line expressing human recombinant mGlu_{1a} receptor protein (see Kingston et al. Neuropharmacology. 37(1):1-12, 1998). mGlu₁ receptor mediated responses are determined by changes in intracellular calcium concentrations measured by a fluorescent calcium sensitive dye Fluo-3. Cells are harvested and seeded into 96 well microtiter plates. After 48 h incubation in a humidified incubator at 37 °C , the cells are loaded with 10 μM Fluo-3 AM dye for 60 min at 25 °C. Unincorporated extracellular dye is removed from the wells by washing with buffer solution, and plates are then transferred to a 96-channel fluorimetric imaging plate reader (FLIPR - Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). Baseline fluorescence readings are undertaken for 10 sec prior to addition of test compounds by an automatic pipetting device integral to the FLIPR instrument. Following a 20 sec delay, glutamate is then added to the wells at an EC90% concentration (10 μM); and changes in fluorescence are monitored over 60 sec. The inhibitory effects of the compounds are determined by comparing the peak fluorescence response to glutamate in

-11-

the presence and absence of compound. IC₅₀ values are calculated using a 4 parameter logistic curve fitting program (GraphPad Prism™ V4 or Activity Base™ V5.3 software). Compounds exemplified herein exhibit an IC₅₀ of less than 100 nM. For example, the each of the compounds of Example 1 and Example 6 has an IC₅₀ measured in the above
5 screen as less than 20 nM.

A similar assay using the rat mGlu₁ receptor may be carried out to further characterize a compound in conjunction with in vivo screens run in the rat.

Compounds of the invention have demonstrated in vivo activity in rat pain models. These well known pain models conveniently may be carried out as summarized
10 below. For example, at doses in which no deficit in performance are noted in the rotorod test, which may be carried out as described below, the compound of Example 1 demonstrates dose-dependent activity in fasted male Harlan Sprague Dawley rats (HSD, 200-250 g) in the formalin, carrageenan, capsaicin and tail flick models and in non-fasted male HSD rats (300-350 g) for the L5/L6 spinal nerve ligation model. All data are
15 analyzed by ANOVA and Dunnett's *t*-test using JMPv4.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC) statistical software unless otherwise indicated. Data are expressed as means ± SEM. Specific conditions for each model are briefly described.

Formalin model: Drug is administered prior to formalin (50 µl, 5%), injected s.c. into the
20 dorso-lateral surface of the right hindpaw. Paw-licking behavior is measured in an automated assay, as number of events, from 0-50 minutes after formalin. Data are expressed as paw-licking pain behavior events in early phase (0-5 minutes) or late phase (15-40 minutes). In this model the compound of Example 1 demonstrates dose dependent attenuation of late phase pain behavior in fasted rats when administered at 3 to 60 mg/kg,
25 p.o., 1 hour prior to formalin and the compound of Example 6 demonstrates dose dependent attenuation when administered at 1 to 30 mg/kg.

L5/L6 Spinal Nerve ligation model: Tight ligation is performed on L5 and L6 spinal nerves (one side only). Two weeks later, mechanical allodynia behavior is measured
30 using von Frey filaments using incremental bending forces (0.5 – 15 g) at various time points after drug administration.

-12-

Carrageenan model: Carrageenan (100 μ l, 3%) is injected into the plantar surface of the right paw, and drug is administered two hours after carrageenan. Thermal hyperalgesia is measured using a radiant heat source, with a 30 second cut off to prevent tissue damage. Paw withdrawal latency in seconds is measured as the difference between the inflamed

5 paw and the non-inflamed left paw.

Capsaicin model: Drug is administered prior to capsaicin. Capsaicin (25 μ l, 30 μ g) in olive oil is injected into the plantar surface of the right paw. Mechanical allodynia behavior is measured using von Frey filaments using incremental bending forces

10 (0.5 - 15 g) at 15 minutes and 1 hour after capsaicin.

Tail Flick model: Radiant heat source at base of tail with 10 sec cut off is used to elicit tail flick response at various time points after drug administration.

15 Rotorod test: Male Sprague Dawley rats (180-230 g, Harlan labs, Indianapolis) are used for the rotorod test. The ability of mGlu₁ antagonists to induce sedation/ataxia is examined using an automated accelerating rotorod (Omnitech Electronics Inc., Columbus, OH) connected to an IBM PC computer as described previously (Simmons et al., Neuropharmacol. (1998) 37, 25-36). Rotorod testing is conducted prior to drug

20 administration and again at 1, 2, 3 and 4 hours after oral administration of, for example, 60 mg/kg of drug in fasted rats. The time points chosen correspond to behavioral testing in the pain models. Animals that maintain posture and do not fall off the rotorod are given a maximum score of 40 seconds. Data are analyzed by ANOVA and Dunnett's *t*-test using JMPv4.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC) statistical software. Data are expressed

25 as means $\pm$ SEM.

Thus, a compound of the invention is expected to be useful whenever antagonism of the mGlu₁ receptor is indicated. In particular, a compound of the invention is expected to be useful for the treatment of pain, particularly chronic pain (or persistent pain), for

30 example chronic neuropathic pain, chronic inflammatory/joint related pain, or chronic non-inflammatory/non-neuropathic pain (NINN pain), as well as for treatment of

-13-

chronic neuropathic pain; another particular aspect of the invention is treatment of chronic inflammatory/joint related pain; and a further particular aspect of the invention is treatment of chronic non-inflammatory/non-neuropathic pain. Neuropathic pain includes pain associated with diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia. In addition, a compound of the invention may have utility as an agent in the treatment of seizures in epilepsy or as an agent in the treatment of anxiety, as well as utility as a neuroprotective agent following cerebral infarction.

Thus, as another aspect of the invention, there is provided a method of treating pain, particularly chronic pain, in a mammal, particularly a human, in need of treatment comprising administering to the mammal an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q and R have any of the values defined hereinabove. The mammal in need of treatment also may be a domestic animal, such as a horse, or a companion animal, such as a cat or a dog.

Also, there is provided a compound of formula I according to any of the definitions herein, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use as a medicament.

Further, there is provided a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q and R have any of the values defined hereinabove, for use in treating pain, particularly chronic pain.

In addition, there is provided the use of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein Q and R have any of the values defined hereinabove, for the manufacture of a medicament for treatment of pain, particularly chronic pain.

For any of the above statements, a particular form of chronic pain is neuropathic pain. Another particular form of chronic pain is chronic inflammatory/joint related pain. A further particular form of chronic pain is chronic non-inflammatory/non-neuropathic pain (NINN pain).

The specific dose of a compound of the invention to be administered to a patient will, of course, be determined by the circumstances surrounding the case, including, for example, the compound administered, the rate of administration and the condition being treated. A typical daily dose for the treatment of chronic pain may be between 1 and 300 mg/day, more particularly between 5 and 200 mg/day, administered in a single dose

-14-

or in two or more divided doses, preferably via oral administration. Thus, a compound of the invention may be used in treating existing pain or in prophylactic treatment.

In the following illustrative preparations and examples, the following meanings
5 and abbreviations are used throughout: R-CO is (R,R)-trans-2-methyl-
cyclopropanecarbonyl; DMF, dimethylformamide; DMSO, dimethyl sulfoxide
(perdeuterated [-d₆] if for NMR); equiv, equivalent(s); ES-MS, electrospray ionization
mass spectrum; EtOAc, ethyl acetate; FID, flame ionization detection; GC, gas
chromatography; HPLC, high pressure liquid chromatography; LCMS, liquid
10 chromatography coupled mass spectrum; MeOH, methanol; MTBE, methyl t-butyl ether;
NMR, nuclear magnetic resonance spectroscopy or spectrum; TEA, triethylamine; TFA,
trifluoroacetic acid; THF, tetrahydrofuran; TLC, thin layer chromatography; UV,
ultraviolet (detection); ca., about; ee, enantiomeric excess; Ph, phenyl; satd, saturated.
Reagents were obtained from a variety of commercial sources. Solvents are generally
15 removed under reduced pressure (evaporated). In some preparations indicated yields are
representative crude yields for products which are isolated by evaporation or filtration and
used directly without further purification.

Preparation of Benzyl (R,R)-2-Methylcyclopropanecarboxylate:

20 A 2.0 M oxalyl chloride in dichloromethane solution is prepared by adding with
stirring 98% oxalyl chloride (110.0 mL) to anhydrous dichloromethane (600.0 mL). The
resulting solution of oxalyl chloride (1.20 mol) is added dropwise over 1 h to a stirring
solution of 2-methylcyclopropanecarboxylic acid (commercially available product which
is a cis-trans mixture, 120.0 g, 1.20 mol) in toluene (800.0 mL) containing DMF (0.6 mL,
25 7.8 mmol). The mixture is stirred 2 h at room temperature; then it is added dropwise to a
solution of benzyl alcohol (114.0 mL, 1.10 mol), anhydrous THF (800.0 mL), and
pyridine (194.0 mL, 2.41 mol) over 1.5 h. The mixture is stirred 1 h longer after addition,
partitioned between ethyl acetate (2 L) and 10% aqueous potassium carbonate (2 L); and
the organic phase is washed (10% aqueous potassium carbonate (2 L) and brine (2 L)),
30 dried (MgSO₄) and evaporated to a liquid. Chromatography over silica gel, eluting with
5% ethyl acetate in hexanes, provides the major product, racemic benzyl trans-2-methyl-
cyclopropanecarboxylate as a clear, colorless liquid (193.8 g, 93%).

-15-

^1H NMR (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).

The racemic ester (189 g) is separated by chiral HPLC: Preparative Conditions: Steady-State Recycle Method using: Column: Chiralcel OJ, 8 x 32 cm; Eluent: 10/90 isopropanol/heptane; Flow Rate: 375 mL/min; Visualization: UV at 220 nm; Cycle Time: about 7.1 min; Loading: about 21 mL/injection (0.5 g Loading) with sample dissolved in eluent at 0.025 mg/mL to afford **benzyl (R,R)-trans-2-methylcyclopropanecarboxylate** (73 g) in greater than 99.7% ee by chiral HPLC, Analytical Conditions: Chiralcel OJ. 4.6 x 250 mm; Eluent: 10/90 isopropanol/heptane; Flow Rate 1.0 mL/min; Visualization: UV at 220 nm; Retention times: 6.5 min and 7.2 min.

Alternative Preparation of Benzyl (R,R)-2-Methylcyclopropanecarboxylate:

A mixture of 2-methylcyclopropanecarboxylic acid (commercial product which is a cis-trans mixture, 75.0 g, 0.75 mol) and 1 N NaOH (900 mL, 0.90 mol) is warmed and stirred at 45 °C. To the stirring solution is added benzyl bromide (131.0 mL, 1.10 mol) and methyltrialkyl(C₈-C₁₀)ammonium chloride (Adogen™ 464, 37.5 g). The mixture is stirred at 40-45 °C for 4 h, cooled to room temperature, and extracted with ethyl ether (800 mL). The organic layer is dried (MgSO₄) and evaporated to a liquid. Chromatography over silica gel, eluting with hexanes gradually increasing to 5% ethyl acetate in hexanes, provides the racemic benzyl trans-2-methylcyclopropanecarboxylate as a liquid (132.2 g, 93%); ^1H NMR (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). [Note: If NMR reveals the presence of a minor amount of cis isomer, it is removable by the chiral HPLC separation which may be carried out as described above.]

Preparation of (R,R)-2-Methylcyclopropanecarboxylic Acid, also described as (R,R)-trans-2-Methylcyclopropanecarboxylic Acid:

A. Preparation of Racemic 2-Methylcyclopropanecarboxylic Acid:

i. Dimethyloxosufonium Methylide (solution in DMSO):

To a stirred suspension under nitrogen of trimethylsulfoxonium iodide (2.47 kg, 1.05 equivalent) in DMSO (8.00 L) is added potassium hydroxide (90% by weight,

-16-

0.69 kg, 1.05 equivalent) portion wise in 100 g portions. (Alternatively, the base may be added all at once, in which case an exotherm occurs.) Additional DMSO (4.00 L) is added and the reaction mixture is stirred at ambient temperature until the mixture becomes homogeneous (except for some undissolved KOH pellets, which are not added
5 in the following step) and ylide formation is complete (about 2-2.5 h).

ii. Ethyl 2-Methylcyclopropanecarboxylate:

To a solution of ethyl trans-crotonate (1.20 kg, 1.31 L, 1.00 equivalent) in DMSO (3.00 L) at ambient temperature is added the above preformed ylide solution over 30 min,
10 while the temperature of the reaction mixture is maintained at about 15-20 °C. The progress of the reaction is followed by analysis by gas chromatography (GC, conditions below) until only a small amount of residual crotonate relative to the 2-methylcyclopropanecarboxylate is observed (about 20-24 h). The reaction mixture is split into two equal (8.5 L) portions for work-up; each portion is treated as follows: Methyl t-butyl
15 ether (MTBE, 6 L) is added, and the biphasic mixture is cooled to 15 °C before the dropwise addition of water (6 L) over about 45 min while maintaining the temperature below 23 °C. After the phases are separated, the organic phase is washed twice with 10% brine; and the solvent is gently removed under vacuum (400 mbar, bath temperature 35 °C) to afford the ethyl 2-methylcyclopropanecarboxylate (1.00 kg, 26.8%) containing
20 about 3.3 equivalents of MTBE.

GC method: column: Varian VF-1ms, length: 60 m, diameter 320 µm, thickness: 1 µm; gas: helium; T°: from 80 to 300 °C over 35 min; run time: 35 min; detection: FID; sample directly diluted in methanol.

25

iii. 2-Methylcyclopropanecarboxylic acid:

The above mixture containing ethyl 2-methylcyclopropanecarboxylate (1.00 kg, 1.00 mol, 1.00 equivalent) is combined with water (4.00 L) and 10.4 M sodium hydroxide solution (0.32 L, 1.20 equivalent), and the mixture is heated to 46 °C as the MTBE is
30 gradually distilled. (If ester is found in a distillate fraction of MTBE by analysis by gas chromatography, it is returned to the reaction mixture; and the MTBE is again distilled.) When analysis by gas chromatography shows no remaining ester in the reaction mixture

-17-

(about 1-4 h), it is cooled to 20 °C, the distillate and additional MTBE (2 L) are added, and the layers are separated. The aqueous phase is acidified with 12.18 M hydrochloric acid and extracted with MTBE (3 X 4 L). The MTBE is carefully distilled under vacuum (for example, 400 mbar, then 200 mbar, bath temperature 35 °C) from the combined
5 organic extracts to afford racemic 2-methylcyclopropanecarboxylic acid containing a small amount of residual MTBE, which is used directly for resolution. (Analysis of a typical preparation by gas chromatography and NMR shows a yield of 0.99 equivalents racemic 2-methylcyclopropanecarboxylic acid containing 1.7% cis-isomer and 0.3 equivalents MTBE.)

10 B. Preparation of (S)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol (R,R)-2-methylcyclopropane-carboxylic acid (1:1) salt, also described as (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (S)-phenylalaninol (1:1) salt:

Racemic trans-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (20 g, 0.2 mol) is dissolved
15 in ethyl acetate (200 mL). (S)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol [also known as (S)-phenylalaninol] (15.6 g, 0.103 mol, 0.51 equiv) is added in one portion, and the mixture heated to 65-70 °C. After crystallization, which may be facilitated by seeding, the suspension is stirred at room temperature 20 h, then filtered; and the crystals are washed with ethyl acetate (2 X 15 mL). The crystals are dried at 40 °C under vacuum for
20 3 h: mass 18.4 g (37% molar yield, enantiomeric composition by chiral GC = 85/15, chiral GC method below). The crystals are re-suspended in 370 mL ethyl acetate; the suspension is heated to reflux for 1 h, cooled to room temperature overnight, and the crystals filtered, washed and dried as above: mass 16.7 g (91% yield, chiral composition 96/4). A second purification in ethyl acetate (170 mL) as above affords (S)-2-amino-
25 3-phenyl-1-propanol (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (1:1) salt (16.12 g, 96.5% yield, chiral composition 99/1 = 98% ee; 32% overall yield from racemic trans-2-methylcyclopropanecarboxylic acid).

¹H NMR (400 MHz, DMSO): 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 (br, 4H), 7.2
30 (m, 3H), 7.3 (dd, 2H); mp of the salt (98% ee) 130-131 °C.

Chiral GC method: Column: Hydrodex B-PM; carrier gas: helium; Injector T°: 200 °C; pressure: 30 psi; split ratio: 1/100; detection: FID, 230 °C; flow: 50 mL/min; injection

-18-

volume: 1 microL; initial T°: 130 °C. Retention time of R,R-enantiomer: 8.3 min (8.08 min for S,S-enantiomer).

Sample preparation: The salt (ca. 10 mg) is dissolved in 1 N HCl (ca. 1 mL) and the free acid extracted with ethyl acetate (ca. 1 mL). The ethyl acetate extract is directly injected
5 in GC.

C. Preparation of (R,R)-2-Methylcyclopropanecarboxylic Acid:

To (S)-2-amino-3-phenyl-1-propanol (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (1:1) salt (12.6 g, 0.05 mol) is added 1 N aqueous HCl (100 mL, 0.1 mol). After 10 min
10 stirring, the solution is extracted with ethyl acetate (2 X 50 mL). The organic extracts are dried (MgSO₄) and concentrated under vacuum (40-45 °C/200 mbar) to afford (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (5 g, 100%) as a colorless oil.

¹H NMR (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 (br, 1H).

15

Telescoped Preparation of (R,R)-2-Methylcyclopropanecarboxylic Acid for formation of (S)-2-Amino-3-phenyl-1-propanol (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic Acid (1:1) Salt:

i. Dimethyloxosufonium Methylide (solution in DMSO):

20 To a stirred suspension under nitrogen of trimethylsulfoxonium iodide (1.18 equivalent) in DMSO (about 3.3 mL per g of iodide) is added potassium t-butoxide (1.05 equivalent) at once. An exotherm occurs. The reaction mixture is stirred at 20-35 °C until the mixture becomes homogeneous and ylide formation is complete.

ii. Ethyl 2-Methylcyclopropanecarboxylate:

25 A solution of ethyl trans-crotonate (1.00 equivalent) in DMSO (3mL per g of ester) is heated to 80 °C. To that solution, is added slowly, the above preformed ylide solution while the temperature of the reaction mixture is maintained at 80°C. After a typical addition/reaction time of one hour, analysis by gas chromatography (as above) shows only a small amount of residual ethyl crotonate relative to the ethyl 2-methyl-
30 cyclopropanecarboxylate.

-19-

iii. 2-Methylcyclopropanecarboxylic acid:

The above reaction mixture is cooled to 20 °C, and aqueous KOH (5% w/w, about 1.14 equivalents of KOH) is added over 15 min while maintaining the temperature of the reaction mixture at 20 - 30 °C. Stir the reaction mixture a further 2 to 3 h (until no residual ester is indicated by gas chromatography (as above). The resulting solution (pH about 12 by pH paper) is acidified to pH 2 - 3 at 20 - 30 °C by the slow addition of 1.5 N HCl; then it is extracted with three portions of isopropyl acetate (each portion 5 mL per gram of starting ethyl trans-crotonate). The combined organic phase is washed with 15% brine and partially evaporated by distilling under a vacuum of 100 - 300 mbar with a bath temperature of 45 °C (and rediluted with isopropyl acetate, if necessary) to provide a solution corresponding to about 10 mL per calculated g of 2-methylcyclopropane-carboxylic acid for use in resolution using a similar procedure to that described above.

Alternative Preparation of (R,R)-2-Methylcyclopropanecarboxylic Acid:

Under a nitrogen atmosphere, hexyllithium (2.3 M in hexanes, 8 mL, 18.4 mmol) is added dropwise over 20 min to triethyl phosphonoacetate (4.5 g, 19.67 mmol) in anhydrous 2-methyltetrahydrofuran (40 mL) keeping the temperature between 19 and 25 °C. After 30 min, (S)-propylene oxide (1.17 g, 20.15 mmol) is added, and the mixture transferred into a 160 mL Stainless Steel pressure (Parr) reactor. The mixture is heated to 150 °C within 15 min and stirred at this temperature ° for 16 h. (NMR analysis of the crude mixture indicates > 95% conversion to ethyl (R,R)-2-methylcyclopropane-carboxylate.)

Water (50 mL) and 30% aqueous NaOH (25 mL) are added, and the biphasic mixture is stirred at reflux for 5 h. The layers are separated and the organic phase discarded. 37% aqueous HCl (25 mL) is added to the aqueous layer, and the mixture is extracted with isopropyl acetate (2 X 50 mL). The organic layer, containing (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid, is washed with 10% aqueous NaCl (3 X 25 mL) and partially evaporated under vacuum to a total mass of 14.5 g before (S)-2-amino-3-phenyl-1-propanol [also known as (S)-phenylalaninol] (3.01 g, 19.91 mmol) is added in one portion, causing spontaneous crystallization of (S)-2-amino-3-phenyl-1-propanol (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (1:1) salt. The suspension is stirred overnight. The crystals are filtered, washed with isopropylacetate (4 mL) and dried at

-20-

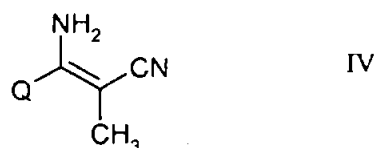
40 °C under vacuum to afford (S)-2-amino-3-phenyl-1-propanol

(R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (1:1) salt (3.4 g, 69 % overall yield).

Chiral GC: >99.5% ee, 98% de. (Alternatively, the acid may conveniently be isolated as the dicyclohexylamine (1:1) salt.)

- 5 The salt may be converted into (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid using a procedure similar to the one described above.

Preparation of a Nitrile of Formula IV



- 10 Except as otherwise described, a nitrile of formula IV, having the indicated value of Q, is prepared using the corresponding benzonitrile of formula Q-CN and propionitrile and a similar procedure to that of Preparation IV-1, below.

Preparation IV-1, Q = 4-Methoxyphenyl:

- 15 Combine 4-methoxybenzonitrile (50.0 g, 376 mmol), potassium t-butoxide (84.2 g, 752 mmol), propionitrile (62.0 g, 1,130 mmol) and toluene (1,880 mL); and stir for 72 h. Dilute with satd NaHCO₃ and extract with EtOAc. Evaporate the organic solution and crystallize from hexane/EtOAc to afford 3-amino-3-(4-methoxyphenyl)-2-methylacrylonitrile. Yield: 35.1%. ES-MS: m/e 189.2 (m+1).

20

Preparation IV-6, Q = 4-Chlorophenyl:

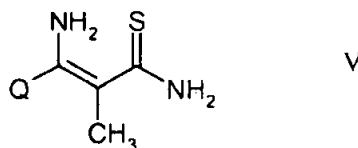
- In a 2 L round bottom flask (fitted with rubber septum, nitrogen blanket and stir bar) combine 4-chlorobenzonitrile (60.0 g, 1.00 equiv, 432 mmol), propionitrile (61.2 mL, 2.00 equiv, 864 mmol), tetrahydrofuran (43.2 mL) and 1.0 M potassium t-butoxide
25 in t-butanol (tert-butyl alcohol, potassium derivative, 475 mL, 1.10 equiv; 475 mmol); and stir for 24 h. Quench with aqueous NaHCO₃ and extract with ethyl acetate. Wash the organic phase 2 times with brine, dry (K₂CO₃), filter, and concentrate to dryness. Purify by flash chromatography on silica, eluting with 15:85 to 50:50 ethyl

-21-

acetate/hexane, to afford **3-amino-3-(4-chlorophenyl)-2-methylacrylonitrile** (as an uncharacterized E-/Z-mixture). Yield: 49.5%. LCMS: 193.0 (m+1).

Preparation IV-7, Q = 4-Bromophenyl: **3-amino-3-(4-bromophenyl)-2-methyl-**
5 **acrylonitrile**.

Preparation of a Thioamide of Formula V



Except as otherwise described, a thioamide of formula V, having the indicated
10 value of Q, is prepared using the corresponding nitrile of formula IV and a similar
procedure to that of Preparation V-1, below.

Preparation V-1, Q = 4-Methoxyphenyl:

Add HCl (4 N in dioxane, 659 mL, 2.640 mmol) to a solution of 3-amino-3-
15 (4-methoxyphenyl)-2-methylacrylonitrile (24.8 g, 132 mmol), thioacetamide (19.8 g,
264 mmol) and dioxane (132 mL) under dry nitrogen. Stir for 2 h. Evaporate, dilute the
solid with dioxane (20 mL) and add dry TEA (40 mL). Add satd K₂CO₃ and extract
with EtOAc. Evaporate the organic solution and crystallize from CHCl₃/hexane (95/5);
then recrystallize from MeOH/H₂O to remove the excess thioacetamide to afford
20 **3-amino-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-thioacrylamide**. Yield: 90.8%.

Preparation V-6, Q = 4-Chlorophenyl:

Add hydrogen chloride (4 M in 1,4-dioxane, 858 mL, 16.0 equiv; 3.43 mol) to an
E-/Z-mixture of 3-amino-3-(4-chlorophenyl)-2-methylacrylonitrile (41.3 g, 1.00 equiv,
25 214.4 mmol) and thioacetamide (32.71 g, 2 equiv, 2.00 equiv; 428.8 mmol) in a 2 L round
bottom flask RBF (fitted with rubber septum, nitrogen blanket, stir bar and cooling bath).
Maintain a solution temperature below 30 °C with an ice bath until the addition is
complete. Remove the ice bath, stir for 2 h, and slowly add the mixture to 1.5L of 30%
aqueous NH₄OH in an ice bath with stirring. Extract the mixture 2 times with ethyl

-22-

acetate. Wash the organic phase 2 times with brine, dry (K_2CO_3), filter, and concentrated to dryness. Crystallize the mixture from hexane and chloroform (10/90).

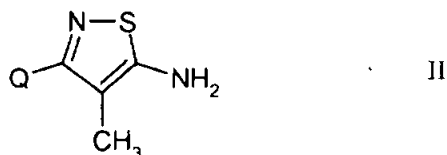
Triturate the resulting solid from ethanol and water (10/90) to afford **3-amino-3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-thioacrylamide** (as an uncharacterized E/Z-mixture).

5 Yield: 82.3%. ^1H NMR (CD_3OD) δ 9.95 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.099 (s, 3H).

Preparation V-7, Q = 4-Bromophenyl: **3-amino-3-(4-bromophenyl)-2-methyl-thioacrylamide**.

10

Preparation of an Amine of Formula II



Except as otherwise described, an amine of formula II, having the indicated value of Q, is prepared using the corresponding thioamide of formula V and a similar procedure to that of Preparation II-1, below.

15

Preparation II-1, Q = 4-Methoxyphenyl:

Add hydrogen peroxide (30% by weight, 2.39 g, 70.3 mmol) to a solution of 3-amino-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-thioacrylamide (7.800 g, 35.135 mmol) in methanol (703 mL). Stir 3 h. Quench the reaction with $Na_2S_2O_3$ (20% in water) and evaporate to 10 mL. Dilute with EtOAc (500 mL) and wash the organic phase with brine (3x 100 mL), evaporate and crystallize from EtOAc/hexane to afford **3-(4-methoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-ylamine**. Yield: 88.2%. ES-MS: m/e 221.0 (m+1).

20

25 Preparation II-6, Q = 4-Chlorophenyl:

In a 2 L round bottom flask (fitted with stir bar) combine (E/Z)-3-amino-3-(4-chlorophenyl)-2-methyl-thioacrylamide (40.0 g, 1.00 equiv, 176 mmol), methanol (882 mL, 21.80 mol) and hydrogen peroxide (30% by weight, 14.2 mL, 1.40 equiv, 247 mmol). Stir for 2 h, then quench the reaction with $Na_2O_3S_2$ (20% in water) and

-23-

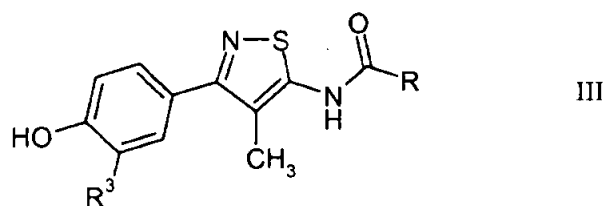
dilute with water (1 L). Concentrate the aqueous mixture under vacuum to 1 L volume. Add hexane and ethyl acetate 95/5 (500 mL), and stir vigorously for 20 min. Filter; wash with water, then with hexane; and dry the resulting cake under vacuum to afford 3-(4-chlorophenyl)-4-methylisothiazol-5-ylamine. Yield: 64.1%. LCMS: 225.0

5 (m+1).

Preparation II-7, Q = 4-Bromophenyl: 3-(4-bromophenyl)-4-methylisothiazol-5-ylamine. ES-MS: m/e 257.0 (m+1).

10

Preparation of a Phenol of Formula III



A phenol of formula III, in which R³ has the indicated value and R-CO is (R,R)-2-methylcyclopropanecarbonyl, is prepared using the corresponding compound of formula II in which R¹ is methyl and a similar procedure to that of

15 Preparation III-1, below.

Preparation III-1, R³ = H: (R,R)-N-[3-(4-Hydroxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide.

A. 4-(5-Amino-4-methylisothiazol-3-yl)phenol.

20 Add boron tribromide (0.227 g, 0.909 mmol) to a solution of 3-(4-methoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-ylamine (0.100 g, 0.455 mmol) in dichloromethane (5 mL) at -20 °C. Stir and allow to warm to room temperature. Stir 4 h and quench with 1 N HCl. Extract with EtOAc (2 times 50 mL). Dry (MgSO₄) and evaporate. The product is used for the next step without further purification. Yield: 106.8%

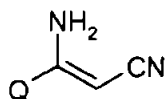
25 ES-MS: m/e 207.0 (m+1).

-24-

B. (R,R)-N-[3-(4-Hydroxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropane-carboxamide.

- Add oxalyl chloride (2 M in dichloromethane, (0.291 mL, 0.583 mmol) to a stirred solution of (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (0.06 g, 0.58 mmol) and DMF (1 drop - catalytic) in toluene (1 mL). Stir 3 h and add the now formed acid chloride to a stirred solution of 4-(5-amino-4-methylisothiazol-3-yl)phenol (0.060 g, 0.291 mmol) and pyridine (0.07 g, 0.87 mmol) in THF (1 mL). Stir 1 h and dilute with EtOAc (300 mL), and wash with 1 N NaOH (2 times 100 mL) then water (100 mL), dry (MgSO₄) and evaporate. Crystallize from chloroform and hexane. Yield: 64.6%.
- ES-MS: m/e 289.0 (m+1).

Preparation of a Nitrile of Formula IX



IX

- Except as otherwise described, a nitrile of formula IX, having the indicated value of Q, is prepared using the corresponding benzonitrile of formula Q-CN and acetonitrile and a similar procedure to that of Preparation IX-2, below.

Preparation IX-2, Q = 3-Fluoro-4-methoxyphenyl:

- Combine 3-fluoro-4-methoxybenzonitrile (25.000 g, 165.563 mmol) and acetonitrile (13.576 g, 331.126 mmol) and THF (33 mL). Add potassium t-butoxide in THF (1 M, 182.1 mL, 182.1 mmol) with stirring. Stir overnight. Dilute with satd NaHCO₃ and extract with EtOAc. Evaporate the organic solution and crystallize from hexane/EtOAc to afford 3-amino-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)acrylonitrile. Yield: 78.6%. ES-MS: m/e 193.0 (m+1).

Preparation IX-4, Q = Phenyl: 3-amino-3-phenylacrylonitrile.

-25-

Preparation IX-8, Q = 3,4-Dichlorophenyl:

Using a similar procedure to that of Preparation IX-2, but using 1.5 equivalents of potassium t-butoxide and 1.5 equivalents of acetonitrile per 1 equivalent of 3,4-dichlorobenzonitrile, there is obtained **3-amino-3-(3,4-dichlorophenyl)acrylonitrile**.

5

Preparation IX-9, Q = 4-(Methylthio)phenyl:

Using a similar procedure to that of Preparation IX-2, but using 1.5 equivalents of potassium t-butoxide and 1.5 equivalents of acetonitrile per 1 equivalent of 4-(methylthio)benzonitrile, there is obtained **3-amino-3-[4-(methylthio)phenyl]acrylonitrile**.

10

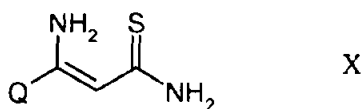
Preparation IX-10, Q = 4-(1,1-Difluoroethyl)phenyl: **3-amino-3-[4-(1,1-difluoroethyl)-phenyl]acrylonitrile**.

The starting 4-(1,1-difluoroethyl)benzonitrile for Preparation IX-10 is obtained as follows:

15 Add bis-(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride (30.516 g, 137.931 mmol) to 4-acetylbenzonitrile (10.000 g, 68.966 mmol) and stir under a nitrogen atmosphere in a Teflon flask for 24 hr. Dilute with dichloromethane, followed by excess satd NaHCO₃ to quench. Extract with EtOAc, dry (MgSO₄) and evaporate. Chromatograph on silica gel, eluting with hexane and EtOAc (gradient of 3- 30%), to afford **4-(1,1-difluoroethyl)-benzonitrile**. Yield: 68.6%.

20

Preparation of a Thioamide of Formula X



25 Except as otherwise described, a thioamide of formula X, having the indicated value of Q, is prepared using the corresponding nitrile of formula IX and a similar procedure to that of Preparation X-2, below.

Preparation X-2, Q = 3-Fluoro-4-methoxyphenyl:

30 Add dioxane (65 mL) to 3-amino-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)acrylonitrile (25.0 g, 130 mmol) and thioacetamide (19.5 g, 260 mmol); then add 4 N HCl in dioxane

-26-

(650 mL, 2,600 mmol) and allow the reaction to stir 4-8 h until complete by TLC. Evaporate the reaction mixture to dryness; then add dioxane (200 mL); add slowly TEA (dried with K_2CO_3 , 1000 mL); and then add satd K_2CO_3 (1000 mL) and extract with EtOAc (2000 mL). Dry the organic phase (K_2CO_3) and evaporate to afford **3-amino-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)thioacrylamide**. Yield: 98.5%. ES-MS: m/e 227.0 (m+1).

Preparation X-4, Q = Phenyl: **3-amino-3-(phenyl)-thioacrylamide**.

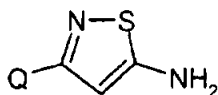
Preparation X-8, Q = 3,4-Dichlorophenyl: **3-amino-3-(3,4-dichlorophenyl)-thioacrylamide**.

Preparation X-9, Q = 4-(Methylthio)phenyl: **3-amino-3-[4-(methylthio)phenyl]-thioacrylamide**.

Preparation X-10, Q = 4-(1,1-Difluoroethyl)phenyl:

Add diphenylphosphinodithioic acid (13.2 g, 52.9 mmol) to a solution of 3-amino-3-[4-(1,1-difluoroethyl)phenyl]acrylonitrile (5.50 g, 26.4 mmol) in propan-2-ol (264 mL). Heat to 45 °C for 4 h. Dilute with EtOAc (400 mL), wash with brine 3X (100 mL), and evaporate. Crystallize from EtOAc/hexane to afford **3-amino-3-[4-(1,1-difluoroethyl)phenyl]thioacrylamide**. Yield: 67.2%. ES-MS: m/e 243.0 (m+1).

Preparation of an Amine of Formula VIII



VIII

Except as otherwise described, an amine of formula VIII, having the indicated value of Q, is prepared using the corresponding thioamide of formula X and a similar procedure to that of Preparation VIII-2, below.

Preparation VIII-2, Q = 3-Fluoro-4-methoxyphenyl:

Add hydrogen peroxide (30% in water, 8.73 g, 257 mmol) to 3-amino-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-thioacrylamide (29.0 g, 128 mmol) in methanol (1,283 mL) and stir

-27-

the reaction mixture at room temperature. Quench the reaction with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20% in water) and concentrate to dryness. Dilute with EtOAc (900 mL) and water (900 mL), collect the organic phase, and evaporate. Crystallize from EtOAc/hexanes to afford 3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)isothiazol-5-ylamine (1 g). Chromatography of the mother liquor (25 g) over silica gel, eluting with 25-50% EtOAc in hexane, affords additional product. [In one instance, a column loading accident led to loss of 1/2 of the material; but additional clean material was recovered from the chromatography (1 g).] Yield: 12.2%. ES-MS: m/e 225.0 (m+1).

10 Preparation VIII-4, Q = Phenyl: 3-phenylisothiazol-5-ylamine.

ES-MS: m/e 177.2 (m+1).

Preparation VIII-8, Q = 3,4-Dichlorophenyl: 3-(3,4-dichlorophenyl)isothiazol-5-ylamine. ES-MS: m/e 247.0 (m+1).

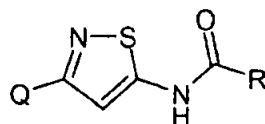
15

Preparation VIII-9, Q = 4-(Methylthio)phenyl: 3-[4-(methylthio)phenyl]isothiazol-5-ylamine. ES-MS: m/e 222.3 (m+1).

Preparation VIII-10, Q = 4-(1,1-Difluoroethyl)phenyl: 3-[4-(1,1-difluoroethyl)phenyl]-isothiazol-5-ylamine. ES-MS: m/e 241.2 (m+1).

20

Preparation of an Isothiazole of Formula VII



VII

Except as otherwise described, an amide of formula VII, having the indicated value of Q, is prepared using the corresponding amine of formula VIII and a similar procedure to that of Preparation VII-2, below.

25

-28-

Preparation VII-1, Q = 4-Methoxyphenyl:

Using the benzyl ester and trimethylaluminum:

To a stirred suspension of 3-(4-methoxyphenyl)isothiazol-5-ylamine (5.0 g, 24.3 mmol) in anhydrous dichloromethane (230 mL), cooled to 0-5 °C, is added

5 trimethylaluminum (2.0 M in toluene, 12.1 mL, 24.2 mmol) by syringe. The solution is stirred 5 min, and benzyl (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylate (4.6 g, 24.21 mmol) is added with the aid of anhydrous dichloromethane (10 mL). The mixture is then warmed to 40-45 °C with N₂ flow (needle bleed valve) to slowly remove solvent. After 2 h, most of the dichloromethane has been removed, and the internal temperature rises to about

10 50 °C. The solution is stirred further for 3 h, cooled, and quenched cautiously with dropwise addition of water followed by 0.1 N HCl under a good N₂ stream. The resulting residue is then partitioned between ethyl acetate (400 mL) and 0.1 N HCl (400 mL). The organic layer is dried over potassium carbonate, filtered, and evaporated to a low volume. The resulting suspension is diluted with hexanes and the solid filtered to afford 5.9 g of

15 crude product which is re-suspended in MTBE (100 mL), warmed to mild reflux for 1 h, and cooled to room temperature. After standing 1 h, the solid was filtered and dried (20 mm Hg, 40 °C) to afford (R,R)-N-[3-(4-methoxyphenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide (5.2 g, 75%). ¹H NMR (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

20 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.09 (m, 1H), 0.80 (m, 1H); ES-MS *m/e* 289 (*m*+H).

Preparation VII-2, Q = 3-Fluoro-4-methoxyphenyl:

Using the benzyl ester and trimethylaluminum:

Add benzyl (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylate (0.55 g, 2.89 mmol) to a

25 0 °C solution of 3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)isothiazol-5-ylamine (0.59 g, 2.63 mmol) and trimethylaluminum (2.0 M in toluene, 5.26 mmol) in dichloromethane (5 mL) and allow reaction to naturally warm to room temperature. Warm the reaction mixture to 40 °C and allow to stir overnight. Dilute the reaction mixture with EtOAc (100 mL) and 1 N HCl (40 mL) and water (100 mL), collect the organic phase, and evaporate.

30 Chromatography over silica gel eluting with 25-50% EtOAc in hexane affords (R,R)-N-[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide. Yield: 55.9%. ES-MS: *m/e* 307.0 (*m*+1).

-29-

Preparation VII-4, Q = Phenyl: **(R,R)-2-methyl- N-(3-phenylisothiazol-5-yl)-cyclopropanecarboxamide**. ES-MS: m/e 259.2 (m+1).

- 5 Preparation VII-8, Q = 3,4-Dichlorophenyl: **(R,R)-N-[3-(3,4-dichlorophenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide**. ES-MS: m/c 328.0 (m+1).

Preparation VII-9, Q = 4-(Methylthio)phenyl: **(R,R)-N-[3-[4-(methylthio)phenyl]isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide**. ES-MS: m/e 305.2 (m+1).

10

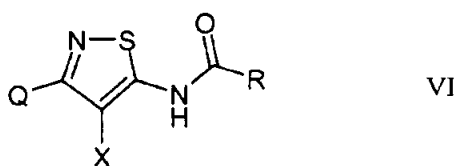
Preparation VII-10, Q = 4-(1,1-Difluoroethyl)phenyl:

Using the benzyl ester and potassium t-butoxide:

- Mix 3-[4-(1,1-difluoroethyl)phenyl]isothiazol-5-ylamine (0.200 g, 0.833 mmol), benzyl (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylate (0.238 g, 1.250 mmol) and potassium t-butoxide (0.190 g, 1.667 mmol) for 1 h. Dilute with satd NaHCO₃ and extract with EtOAc. Wash the organic phase with brine, dry (MgSO₄) and evaporate. Chromatography on silica gel, eluting with 10% EtOAc in CHCl₃, affords **(R,R)-N-[3-[4-(1,1-difluoroethyl)phenyl]isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide**. Yield: 50.3%. ES-MS: m/e 323.3 (m+1).

20

Preparation of a 4-Bromoisothiazole of Formula VI, X=Br



- Except as otherwise described, an amide of formula VI, in which X is bromo, having the indicated value of Q, is prepared using the corresponding amide of formula VII and a similar procedure to that of Preparation VI-2, below.

25

Preparation VI-2, Q = 3-Fluoro-4-methoxyphenyl:

Add bromine (0.15 mL, 0.47 g, 2.94 mmol) to (R,R)-N-[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide (0.45 g, 1.47 mmol) in

-30-

dichloromethane (3 mL) dropwise. Monitor by TLC and stop bromine addition when complete. Dilute the reaction mixture with EtOAc (100 mL) and pour into aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1 N). Collect the organic phase, wash with brine (50 mL) and water (80 mL), and evaporate. Chromatograph over silica gel, eluting with 10-50% EtOAc in hexane, to afford (R,R)-N-[4-bromo-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide. Yield: 97.1%. ES-MS: m/e 387.0 (m+1).

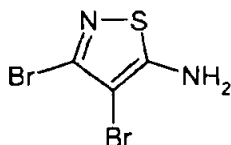
Preparation VI-4, Q = Phenyl: (R,R)-N-[4-bromo-3-phenylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide. ES-MS: m/e 339.1 (m+1).

Preparation VI-8, Q = 3,4-Dichlorophenyl: (R,R)-N-[4-bromo-3-(3,4-dichlorophenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide. ES-MS: m/e 406.8 (m+1).

Preparation VI-9, Q = 4-(Methylthio)phenyl: (R,R)-N-[4-bromo-3-[4-(methylthio)phenyl]isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide. ES-MS: m/e 385.0 (m+1).

Preparation VI-10, Q = 4-(1,1-Difluoroethyl)phenyl: (R,R)-N-[4-bromo-3-[4-(1,1-difluoroethyl)phenyl]isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide. ES-MS: m/e 403.0 (m+1).

Preparation of 3,4-Dibromoisothiazole of Formula XI



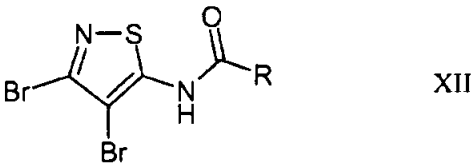
XI

To a stirring solution of 2-cyanothioacetamide (39.5 g, 0.395 mol) in dichloromethane (700 mL) at 0 °C is added glacial acetic acid (79 mL). Then, a solution of bromine (43.0 mL, 0.840 mol) in dichloromethane (395 mL) is added dropwise over 2 h while keeping the temperature at 0 °C. The mixture is stirred 1 h longer in the cold, and then quenched by addition to 10% aqueous sodium bisulfite (300 mL). The aqueous layer is treated with 2 N aqueous sodium carbonate until the pH is 9, brought to room

-31-

temperature, and the biphasic mixture filtered through diatomaceous earth, which is washed with dichloromethane. After the layers are separated, the dark organic layer is dried (Na₂SO₄) and evaporated to a dark solid, which is re-dissolved in dichloromethane, added as such to a silica gel column, then chromatographed, eluting with 20% ethyl acetate in hexanes, to afford **3,4-dibromoisothiazol-5-ylamine** as an off-white solid (12 g, 12 %). ES-MS m/E 259 (m+1).

Preparation of 3,4-Dibromoisothiazole of Formula XII

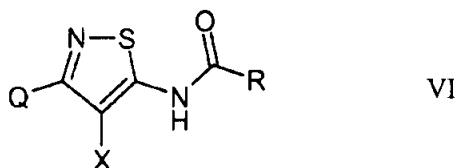


To (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (5.4 g, 36 mmol) in dichloromethane (100 mL) is added DMF (two drops), followed by 98% oxalyl chloride (4.8 mL, 54 mmol). The mixture is stirred 3 h at room temperature.

In a separate flask is dissolved 3,4-dibromoisothiazol-5-ylamine (9.3 g, 36.05 mmol), in THF (200 mL) and, after cooling the THF solution to 0 °C, triethylamine (30 mL, 215 mmol). The above formed acid chloride solution is added dropwise at 0 °C, the mixture is brought to room temperature, and stirred overnight (16 h). The dark solution is partitioned with brine (800 mL) and ethyl acetate (800 mL). The organic layer is dried (Na₂SO₄) and evaporated to a dark oil. Chromatography over silica gel (flash 65, 10% ethyl acetate in toluene) affords the crude product as a solid, which is recrystallized from dichloromethane/hexanes to provide **(R,R)-N-[3,4-dibromoisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide** (4.0 g, 33%):

¹ H NMR (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-H).

-32-

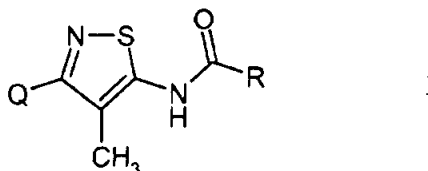
Alternative Preparation of a 4-Bromoisothiazole of Formula VI, X=Br

- Except as otherwise described, an amide of formula VI, in which X is bromo, having the indicated value of Q, is prepared using the corresponding a boronic acid Q-B(OH)₂ and an amide of formula XII, (R,R)-N-[3,4-dibromoisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide, and a similar procedure to that of Alternative Preparation VI-3, below.

Alternative Preparation VI-3, Q = 4-Ethoxyphenyl:

- 10 Degas a solution of (R,R)-N-[3,4-dibromoisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide (0.500 g, 1.471 mmol), (4-ethoxyphenyl)boronic acid (0.485 g, 2.941 mmol), DMF (3 mL) and toluene (29 mL) with nitrogen. Add sodium carbonate (2 M) (4.41 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (0.255 g, 0.221 mmol); then seal under nitrogen. Heat at 60 °C overnight. Add 100 mg of Pd(PPh₃)₄ and heat for 1 more day. Dilute with EtOAc and wash with brine. Separate and evaporate. Chromatography on silica gel, eluting with 15- 50% EtOAc in hexane, followed by crystallization from EtOAc and hexane affords
- 15 **(R,R)-N-[4-bromo-3-(4-ethoxyphenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide**. Yield: 53.5% ES-MS: 380.0 (m+1).
- 20 Alternative Preparation VI-5, Q = 4-Fluorophenyl:
- Using a similar procedure to that of Preparation VI-3, but using 1.3 equivalents of 4-fluorophenylboronic acid to 1 equivalent of (R,R)-N-[3,4-dibromoisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide and stirring the reaction mixture at 70 °C for 1 day affords **(R,R)-N-[4-bromo-3-(4-fluorophenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide**. ES-MS: m/e 357.0 (m+1).
- 25

-33-

Examples of Formula I

Except as otherwise described, an amide of formula I, having the indicated value of Q, is prepared using the corresponding amine of formula II and a similar procedure to that of Example 1, below.

Example 1, Q = 4-Methoxyphenyl, using procedure (A):

Using the benzyl ester and trimethylaluminum:

Add trimethylaluminum (2 M in toluene, 3.59 g, 45.5 mmol) to a 0 °C solution of 3-(4-methoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-ylamine (10.0 g, 45.5 mmol) in dichloromethane (455 mL). Stir 5 min and add benzyl (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylate (8.64 g, 45.5 mmol). Heat to 50 °C with nitrogen flow to remove solvent. The resulting oil is heated at 50 °C for 3 h. Quench with water and dilute with EtOAc (300 mL). Wash with 0.1 N HCl, dry (K₂CO₃), evaporate, and crystallize from hexane/EtOAc to afford (R,R)-N-[3-(4-methoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide. Yield: 80.4%. ES-MS: m/e 303.0 (m+1). (The mother liquor may be used for further recrystallizations.)

Using the acid chloride:

Oxalyl chloride (170 g, 120 mL, 1.05 equivalent) is added dropwise over about 1.5 h to a solution at 21 °C of (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (150 g, 1.06 equivalent) and DMF (catalytic, 0.03 equivalent) in dichloromethane (1.30 L), during which time the endothermic reaction cools the mixture to about 16 °C. The reaction mixture is stirred at ambient temperature 30 min; then it is heated to reflux for 30 min to afford a solution of (R,R)-2-methylcyclopropanecarbonyl chloride, which is cooled to 25 °C for use in the next step.

To a solution of 3-(4-methoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-ylamine (280 g, 1.00 equivalent) and pyridine (catalytic, 0.03 equivalent) in anhydrous THF (350 mL) is added the above acid chloride solution dropwise over 30 min at 6 to 13 °C; and the reaction

-34-

mixture is stirred at room temperature 1 h. (The progress of the reaction may be followed by HPLC, and acid chloride addition terminated if monitoring indicates complete reaction of the amine.) Water (2.5L) is added, the phases are separated and aqueous phase is re-extracted with dichloromethane. The combined organic phase is washed (aqueous NaOH (1 L), then water (1 L)), partially evaporated to about 1 kg, and then diluted with THF (2 L) to give an homogeneous solution, from which some water separates. The mixture is allowed to stand overnight at room temperature during which the two phases separate, with the aqueous phase above the organic phase. The phases are separated, THF is added to each phase, water is added to the upper (organic) phase, and each layer is reequilibrated, with very slow phase separation and the organic phase as the top layer. The combined organic phase is charged to a rotary evaporator (10-L flask) through a clarifying membrane (5 µm), toluene (4 L) is added, resulting in opacification of the mixture, and THF/water are evaporated (160 mbar, bath temp 45 °C). As the THF/water are evaporated, crystals begin to form. When 2 L has been distilled, toluene (2 L) is added and distillation continued (85 mbar, bath temp 45 °C). After distillation of a further 2 L of solvent, the system is set to atmospheric pressure, cooled to ambient temperature, and, after 1 h, the resulting suspension is filtered. The filter cake is resuspended in toluene (1 L), refiltered, and washed with toluene (1 L) before it is dried overnight to afford (R,R)-N-[3-(4-methoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide. Yield: 357 g, 92%.

For monitoring the reaction by HPLC: column: XTerra MS C18 2.5 µm; 4.6 x 50 mm; eluent A, 0.1% TFA in water; eluent B, acetonitrile; flow rate 1.50 mL/min; approximate gradient A/B: 0-0.5min at 85/15, 1.5 to 7 min 85/15 to 5/95, 7 min to 7.5 min at 5/95, 7.5-8 min 5/95 to 85/15, 8-10 min at 85/15; run time, 10 min; detection, UV, 210 nm; sample preparation, diluted in 70:30:1 acetonitrile-water-TFA.

The enantiomeric excess (ee) and stereochemical purity of the carboxamide may be determined by HPLC: stationary phase (column): Chiralcel OJ (240 x 4.6 mm, i.d.) from Daicel column; mobile phase: methanol:diethyl amine (100:0.1 v/v); detection: UV at 280 nm; injection volume: 5 µL; sample temp: 20 °C; column temp: ambient; run time: 20 min; sample solvent: methanol; sample concentration: about 5 mg/mL methanol. In a typical chromatogram (R,R)-N-[3-(4-methoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide has a retention time of 10.519 min, the (S,S)-isomer has a

-35-

retention time of 12.981 min, and the trace amounts of the two cis-2-methyl isomers have retention times of 14.189 min and 14.980 min. The ee and percent of cis-impurities of a typical preparation will depend upon the ee and percent of cis-impurities of the starting acid and the degree of further purification by (re)crystallization. Typical preparations as described above provide an ee of greater than 97% and cis-impurities of about 0.5% to about 1%.

In general, the compound of Example 1, when prepared and isolated as described in the examples herein is obtained as a crystalline solid as determined by microscopy, X-ray powder diffraction (XRPD) and/or differential scanning calorimetry (DSC). The preparations which have been examined by XRPD are characterized by absorptions at ($^{\circ}2\theta$, relative intensity): 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; and, more particularly, by absorptions at ($^{\circ}2\theta$, relative intensity): 5.944, 1.00; 17.806, 0.06; 19.797, 0.02; 22.718, 0.02; and denoted as Anhydrous Form I. When the compound is slurried in methanol/water mixtures, a second form denoted as Anhydrous Form II, characterized by absorptions at ($^{\circ}2\theta$, relative intensity): 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; and, more particularly, by absorptions at ($^{\circ}2\theta$, relative intensity): 6.727, 1.00; 20.220, 0.12; 22.782, 0.09, is obtained under conditions of lower water activity (a_w), for example at a_w less than or equal to 0.66; and a monohydrated form denoted as Monohydrate I, characterized by absorptions at ($^{\circ}2\theta$, relative intensity): 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; and, more particularly by absorptions at ($^{\circ}2\theta$, relative intensity): 10.336, 0.82; 14.005, 0.77; 22.907, 1.00; 24.716, 0.53, is obtained under conditions of higher water activity, for example at a_w greater than or equal to 0.91.

XRPD patterns were obtained on a Bruker D8 Advance X-ray powder diffractometer, equipped with a CuK α source ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) and an electronic Sol-X detector, operating at minimally 30 kV and 40 mA. Each sample was scanned at room temperature (25 $^{\circ}\text{C}$) between 4° and 40° in 2θ , with a step size of 0.02° in 2θ and a maximum scan rate of 3 sec/step, and with controlled variable ($v 12$) divergence and receiving slits and a 0.1 mm detector slit.

-36-

Example 1, Q = 4-Methoxyphenyl, using procedure (B):

To a dry flask containing (R,R)-N-[3-(4-hydroxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide (100mg, 0.347mmol) is added dry acetone (2 mL), K₂CO₃ (50 mg, 0.347 mmol), and methyl iodide (19 µL, 0.313 mmol). The reaction mixture is heated 16 h at 45 °C and treated with additional methyl iodide (19 µL, 0.313 mmol). After heating for another 6 h, the solvent is evaporated, and the residue is partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate solution is washed (satd aqueous K₂CO₃ (twice) and brine), dried (MgSO₄), and the solvent evaporated. Chromatography over silica gel, eluting with EtOAc/hexanes, affords (R,R)-N-[3-(4-methoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide (35mg, 33%) as a white solid. ¹H NMR; ES-MS: m/e 303 (m+1).

Example 2, Q = 3-Fluoro-4-methoxyphenyl, using procedure (C) - coupling with a compound of formula VI, X=Br:

Add PdCl₂(PPh₃)₂ (0.15 g, 0.21 mmol) and Sn(CH₃)₄ (0.79 mL, 1.02 g, 5.71 mmol) to (R,R)-N-[4-bromo-3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide (0.55 g, 1.43 mmol) in DMF (3 mL), and stir the reaction mixture at 130 °C in a sealed tube overnight. Dilute with EtOAc (100 mL) and brine (100 mL). Collect the organic phase, dry (K₂CO₃) and evaporate. Take up the resultant oil in 1:1 MTBE:KF (aqueous, 15%) (50 mL) and stir at reflux for 1 h. Pour the cooled solution over diatomaceous earth and filter with MTBE (100 mL). Collect the organic phase, dry (K₂CO₃) and evaporate. Chromatography over silica gel, eluting with 10-30% THF in hexane, affords (R,R)-N-[3-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide. Yield: 49.2%. ES-MS: m/e 321.0 (m+1).

Example 3, Q = 4-Ethoxyphenyl, using procedure (C) - coupling with a compound of formula VI, X=Br:

Add PdCl₂(PPh₃)₂ (0.07 g, 0.09 mmol) and Sn(CH₃)₄ (0.34 mL, 0.44 g, 2.48 mmol) to (R,R)-N-[4-bromo-3-(4-ethoxyphenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide (0.24 g, 0.62 mmol) in DMF (1 mL) and stir the reaction mixture at 130 °C in a sealed tube overnight. Dilute with EtOAc (100 mL) and brine (100 mL). Collect the

-37-

organic phase, dry (MgSO_4), and evaporate. Filter over silica gel and wash with EtOAc. Evaporate and crystallize from EtOAc/hexane to afford **(R,R)-N-[3-(4-ethoxyphenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide**. Yield: 81.7%.
ES-MS: m/e 317.0 ($m+1$).

5

Example 4, Q = Phenyl, using procedure (C) - metalation-methylation with a compound of formula VI, X=Br:

To **(R,R)-N-[4-bromo-3-phenylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropane-**
carboxamide (0.50 g, 1.48 mmol) in THF (3 mL), cooled to -78°C , is added 1.1 equivalent
10 n-butyllithium (n-BuLi) (1.6M in hexane, 0.204 mL, 3.26 mmol). Internal temperature is
maintained below -68°C . Following addition, the reaction mixture is allowed to stir for
1 h. 1.1 additional equivalents of n-BuLi (1.6M in hexane, 0.204 mL, 3.26 mmol) is then
added while keeping the internal temperature below -66°C . After stirring for 2 h, the
reaction mixture is warmed to -40°C for 15 min; and then cooled back down to -78°C .
15 Methyl iodide (0.10 mL, 1.63 mmol) is then added. The reaction mixture is allowed to
warm to room temperature and stir over a weekend before the reaction is quenched with
satd NH_4Cl and diluted with EtOAc. The organic phase is washed with brine, dried
(K_2CO_3) and evaporated. Chromatography over silica gel, eluting with 5-35% EtOAc in
hexane, affords **(R,R)-2-methyl-N-(4-methyl-3-phenylisothiazol-5-yl)-**
20 **cyclopropanecarboxamide**. Yield: 16.4%. ES-MS: 273.2 ($m+1$).

Example 5, Q = 4-Fluorophenyl, using procedure (C) - coupling with a compound of
formula VI, X=Br:

A similar procedure to that of Example 3, using **(R,R)-N-[4-bromo-3-**
25 **(4-fluorophenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide**, affords
(R,R)-N-[3-(4-fluorophenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropane-
carboxamide. ES-MS: m/e 291.0 ($m+1$).

Example 6, Q = 4-Chlorophenyl, using procedure (A): **(R,R)-N-[3-(4-chlorophenyl)-4-**
30 **methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide**.
ES-MS: m/e 307.0 ($m+1$).

-38-

Using the acid chloride:

To a solution of (R,R)-2-methylcyclopropanecarboxylic acid (7.65 mL, 7.83 g, 1.00 equiv) in dichloromethane (HPLC grade, 39.2 mL, 5 mL/g of acid), add dimethylformamide (30 μ L, 390 μ mol, 0.005 mol/mol acid), followed by the slow addition of
5 oxalyl chloride (6.85 mL, 77.4 mmol, 0.99 mol/mol acid) at 0 °C (ice-water bath) under a nitrogen atmosphere. Remove the ice bath after 30 min, and warm to 40 °C for 30 min. Allow the solution to cool to ambient temperature and directly use in the next step without any other treatment.

To a solution of 3-(4-chlorophenyl)-4-methylisothiazol-5-ylamine (17.1 g, 75.9
10 mmol, 1 equiv), pyridine (12.3 mL, 152 mmol, 2 moles/mol amine), and dichloromethane (75.9 mL to give a 1 M of the amine) in a 500 mL round bottom flask (fitted with nitrogen blanket, stir bar and cooling bath), add the above preformed solution of (R,R)-2-methylcyclopropanecarbonyl chloride (1.00 equiv; 75.9 mmol). Stir 30 min; then remove the ice bath and stir 3 h. Concentrate the reaction mixture under vacuum and
15 dilute with ethyl acetate. Wash 2 times with dilute HCl and 2 times with aqueous NaHCO₃, dry (K₂CO₃), filter, and evaporate to dryness. Crystallize from hexane and ethyl acetate to yield a white solid, and collect a second crop by repeating the crystallization to afford (R,R)-N-[3-(4-chlorophenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-
2-methylcyclopropanecarboxamide. Yield: 92.2%. LCMS: 307.0 (m+1). ¹H NMR
20 (DMSO-*d*₆, 300MHz) 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).

Example 7, Q = 4-Bromophenyl, using procedure (A): (R,R)-N-[3-(4-bromophenyl)-
4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide.

25 ES-MS: m/e 353.0 (m+1).

-39-

Example 8, Q = 3,4-Dichlorophenyl, using procedure (C) - coupling with a compound of formula VI, X=Br:

- A similar procedure to that of Example 2, using (R,R)-N-[4-bromo-3-(3,4-dichlorophenyl)isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide, affords
- 5 **(R,R)-N-[3-(3,4-dichlorophenyl)-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide.** ES-MS: m/e 341.0 (m+1).

Example 9, Q = 4-(Methylthio)phenyl, using procedure (C) - coupling with a compound of formula VI, X=Br:

- 10 A similar procedure to that of Example 2, using (R,R)-N-[4-bromo-3-[4-(methylthio)phenyl]isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide, affords
- (R,R)-N-[3-[4-(methylthio)phenyl]-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide.** ES-MS: m/e 319 (m+1).

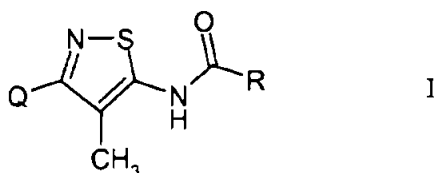
- 15 Example 10, Q = 4-(1,1-Difluoroethyl)phenyl, using procedure (C) - coupling with a compound of formula VI, X=Br:

- A similar procedure to that of Example 2, using (R,R)-N-[4-bromo-3-[4-(1,1-difluoroethyl)phenyl]isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide, affords
- (R,R)-N-[3-[4-(1,1-difluoroethyl)phenyl]-4-methylisothiazol-5-yl]-2-methyl-**
- 20 **cyclopropanecarboxamide.** ES-MS: m/e 337.3 (m+1).

-40-

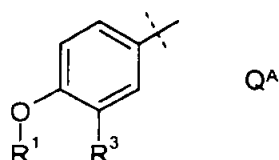
What is claimed is:

1. A compound of formula I,



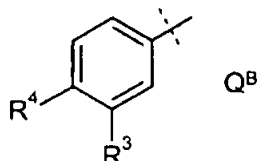
- 5 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein

Q is a phenyl group of formula Q^A



in which R¹ is methyl or ethyl, and R³ is hydrogen or fluoro; or

Q is a phenyl group of formula Q^B



10

in which

R³ is hydrogen or fluoro, and R⁴ is hydrogen, fluoro, chloro or bromo; or each of R³ and R⁴ is chloro; or R³ is hydrogen and R⁴ is methylthio or 1,1-difluoroethyl; and R-CO is (R,R)-trans-2-methylcyclopropanecarbonyl.

15

2. The compound of Claim 1 wherein Q is 4-methoxyphenyl, 3-fluoro-4-methoxyphenyl, 4-ethoxyphenyl, phenyl, 4-fluorophenyl, 4-chlorophenyl, 4-bromophenyl, 3,4-dichlorophenyl, 4-(methylthio)phenyl or 4-(1,1-difluoroethyl)phenyl.

- 20 3. The compound of Claim 1 wherein Q is Q^A.

4. The compound of Claim 1 wherein Q is Q^B.

-41-

5. The compound of Claim 4 wherein R⁴ is chloro.
6. The compound of any one of Claims 1 and 3-4 wherein R³ is hydrogen.
- 5 7. The compound of Claim 1 which is (R,R)-N-[3-(4-chlorophenyl)-4-methyl-isothiazol-5-yl]-2-methylcyclopropanecarboxamide, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
- 10 8. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any of Claims 1-7 together with a pharmaceutically acceptable diluent, excipient or carrier.
9. A compound according to any one of Claims 1-7, or a pharmaceutically
15 acceptable salt thereof, for use as a medicament.
10. A compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of Claims 1-7, for use in treating pain.
- 20 11. Use of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of Claims 1-7, for the manufacture of a medicament for treatment of pain.
12. A method of treating pain in a mammal in need of treatment comprising
25 administering to the mammal an effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as claimed in any one of Claims 1-7.
13. The method of Claim 12 wherein the pain is chronic pain.

CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a ciertas carboxamidas
5 sustituidas, particularmente ciertos derivados de 5-amino-4-
metilisotiazol N-acilados sustituidos, así como también a
procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que
comprenden las carboxamidas sustituidas, y métodos para su
uso.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El L-glutamato es el neurotransmisor excitador
principal en el sistema nervioso central y es referido como
un aminoácido excitador. Los receptores de glutamato están
15 compuestos de dos subtipos principales: los receptores
ionotrópicos del canal iónico de compuerta de ligando; y la
proteína G acoplada a siete receptores metabotrópicos del
dominio de la membrana (mGluRs). La familia metabotrópica
comprende ocho miembros y está subdividida en tres grupos,
20 basados en similitud de secuencia, transducción de señal y
farmacología. Los receptores del Grupo I (mGluR₁ y mGluR₅, y
sus variantes de empalme), son positivamente acoplados al
hidrólisis de fosfato de inositol y la generación de una
señal de calcio intracelular. Los receptores del Grupo II
25 (mGluR₂ y mGluR₃), y receptores del Grupo III (mGluR₄, mGluR₆,

mGluR₇, y mGluR₈), son negativamente acoplados a adenilil ciclase y regulan los niveles AMP cíclicos inhibiendo indirectamente la actividad adenilil ciclase. Los receptores del Grupo I están localizados principalmente post-
5 sinápticamente e incrementan la excitación neuronal, mientras los receptores del Grupo II y Grupo III, están localizados principalmente presinápticamente y funcionan como autoreceptores para reducir la liberación excesiva de glutamato. De este modo, los subtipos del receptor mGlu
10 tienen patrones de expresión únicos en el sistema nervioso central, el cual puede ser dirigido con nuevos y selectivos agentes. Véase por ejemplo, Augelli-Szafran, C. E.; Schwarz, R.D. Annual Reports in Medicinal Chemistry (2003) 38, 21-30, en el cual, los antagonistas de mGluR₁ son descritos tan
15 útiles como agentes neuroprotectores en modelos animales de infarto cerebral, en modelos de dolor que involucran ligación del nervio espinal, en un modelo de dolor inducido por formalina y en un modelo de migraña. También, los antagonistas de mGluR₁ han sido mostrados por ser útiles en
20 modelos de epilepsia (convulsión) y en modelos de ansiedad (anti). En tejidos en los cuales se encuentran los receptores mGluR₁, pueden ser implicados en dolor.

El glutamato es el neurotransmisor excitador principal que transporta información sensorial sobre las
25 neuronas en la médula espinal y SNC durante estados de dolor

persistente. El dolor persistente o crónico clínico es postulado por depender al menos en parte, de incremento de largo término en la eficacia sináptica de entradas glutamatérgicas a neuronas somatosensorias de la médula espinal y regiones nociceptivas supraespinas después del estímulo periférico intenso, lesión de tejido o daño de nervio. Esta transmisión sináptica incrementada, conduce a una reducción en umbral de dolor, una amplificación de las respuestas de dolor y una dispersión de sensibilidad de dolor a áreas no lesionadas. Los datos inmunocitoquímicos demuestran que los receptores mGlu₁ están expresados en varias regiones de las trayectorias nociceptivas glutamatérgicas. Evidencia indica que la estimulación de receptores mGlu₁ promueve un incremento en la excitación neuronal y transmisión sináptica glutamatérgica rápida. Las acciones de larga duración de los mecanismos de transducción de señal intracelular regulados por la estimulación del receptor mGlu₁ soportan estos receptores para sostener la sensibilización central tanto al nivel de la médula espinal como al nivel supraespinal. De este modo, una reducción de excitación por un antagonista del receptor mGlu₁ se espera, proporcione una terapia útil para el tratamiento de condiciones de dolor persistente.

Se ha reportado el apoyo adicional para el uso de un antagonista del receptor mGlu₁ para aliviar respuestas

nociceptivas inducidas por estimula nociceptivo inflamatorio
crónico y no inflamatorio en estudios de comportamiento. El
antagonista del receptor mGlu₁ selectivo LY456236, puede
reducir las respuestas nocifensivas en la prueba de formalina
5 y alodinia mecánica en el modelo de ligación de nervio
espinal L5/L6 de dolor neuropático. Véase, Varty, G. B., et
a., Psychopharmacology (Berl.). (2005), 179, 207-217.

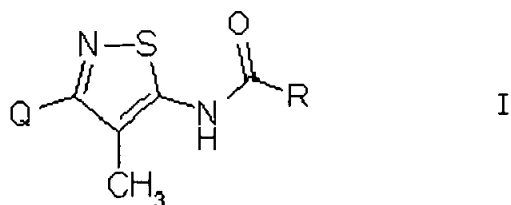
Los compuestos de la presente invención son
antagonistas selectivos de los receptores metabotrópicos del
10 Grupo I, particularmente el receptor mGluR₁ (mGluR₁),
especialmente con respecto a mGluR₂, mGluR₃ y mGluR₄; y pueden
ser selectivos con respecto a mGluR₅. Como tal, son empleados
para el tratamiento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

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

De este modo de conformidad con la invención, se
proporciona un compuesto de fórmula I,

25



5 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en
donde

Q es un grupo fenilo de fórmula Q^A



10 en el cual, R¹ es metilo o etilo, y R³ es hidrógeno
o fluoro; o

Q es un grupo fenilo de fórmula Q^B



15 en el cual,

20 R³ es hidrógeno o fluoro, y R⁴ es hidrógeno, fluoro,
cloro o bromo; o cada uno de R³ y R⁴ es cloro; o R³ es
hidrógeno y R⁴ es metiltio o 1,1-difluoroetilo; y R-CO es
(R,R)-trans-2-metilciclopropancarbonilo.

25 Como se usa en la presente, la expresión de un
compuesto de fórmula I o la expresión de un compuesto de la

invención incluye el compuesto, así como también una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. Cuando se usa en esta especificación, a menos que se defina de otro modo, los siguientes términos tienen los significados dados: Halo es fluoro, cloro, bromo o yodo. Alquilo, alcoxi, etc., denotan grupos tanto de cadena recta como ramificada; pero la referencia a un radical individual tal como "propilo", abarca solamente el radical de cadena recta ("normal"), un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo", siendo específicamente denotado.

Mientras el grupo R-CO de la presente invención es quiral, el compuesto de fórmula I puede estar presente en una mezcla con su enantiómero, tal como una mezcla racémica, y/o con cualquiera de los diasteriómeros cis. Preferiblemente, el compuesto de la invención es el isómero-(R,R) sustancialmente puro con un exceso enantiomérico de, por ejemplo, 95% o mayor. Como se nota abajo, el compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, puede exhibir polimorfismo y/o puede formar un solvato con agua o un solvente orgánico. La presente invención también abarca cualquiera de tales formas poliméricas, cualquier solvato o cualquier mezcla del mismo.

Un valor particular para Q es 4-metoxifenol, 3-fluoro-4-metoxifenil, 4-etoxifenil, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-

(metiltio)fenilo o 4-(1,1-difluoroetil)fenilo.

Un compuesto particular de fórmula I es uno en donde Q es Q^A.

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

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

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-metilciclopropan-carboxamida (o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable).

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

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

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

excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

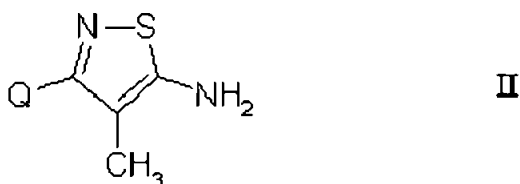
Además, se proporciona una composición farmacéutica para tratar dolor, particularmente dolor crónico, que contiene como un ingrediente activo, un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se
5 proporciona en cualquiera de las descripciones aquí.

Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, puede ser preparada por un método convencional, el cual puede incluir control del tamaño de
10 partícula, tal como micronización, o el uso de una nanodispersión. Preferiblemente, la composición farmacéutica es una composición adecuada para administración oral.

Un compuesto de fórmula I puede ser preparado por procesos los cuales incluyen, procesos conocidos en la
15 técnica química para la producción de compuestos estructuralmente análogos o por un proceso nuevo descrito en la presente. Un proceso nuevo descrito en la presente, proporciona otro aspecto de la invención. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo
20 farmacéuticamente aceptable, y nuevos intermediarios para la manufactura de un compuesto de fórmula I, proporcionan características adicionales de la invención, y son ilustrados por los siguientes procedimientos en los cuales, el significado de estos radicales genéricos es como se define
25 anteriormente, a menos que se especifique de otro modo.

De este modo, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se proporciona en cualquiera de las descripciones anteriores, que comprende la
5 etapa seleccionada de

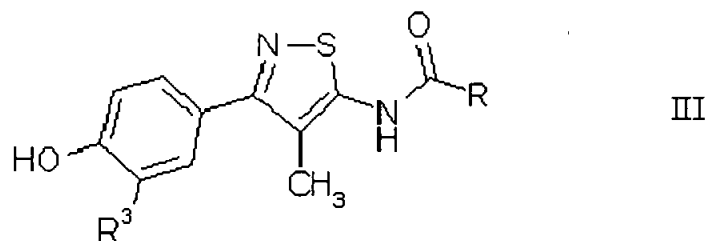
(A) acilar una amina de fórmula II,



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

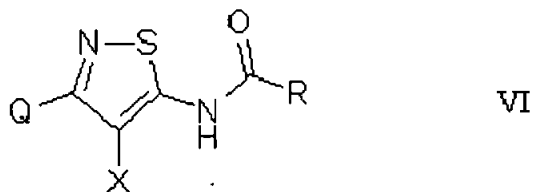
(B) por un compuesto de fórmula I en el cual, Q es Q^A, alquilando el oxígeno fenólico de un compuesto de fórmula

III



en la cual, R³ es hidrógeno o fluoro, usando un reactivo de fórmula R¹-Y en el cual, Y es un grupo saliente convencional para sustitución nucleofílica; y

(C) metilar un compuesto correspondiente de fórmula VI



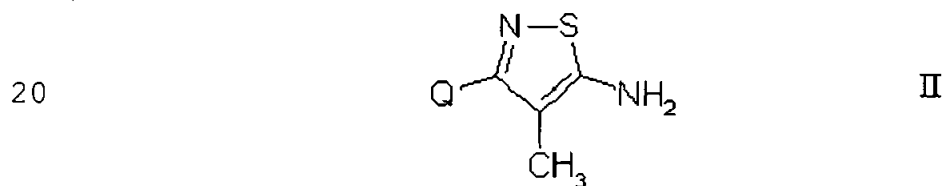
5 en la cual X es bromo o yodo;

 después de lo cual, por cualquiera de los
procedimientos anteriores, cuando una sal farmacéuticamente
aceptable de un compuesto de fórmula I se requiere, se
obtiene haciendo reaccionar la forma básica del compuesto de
10 fórmula I con un ácido, proporcionando un contraión
fisiológicamente aceptable por cualquier otro procedimiento
convencional;

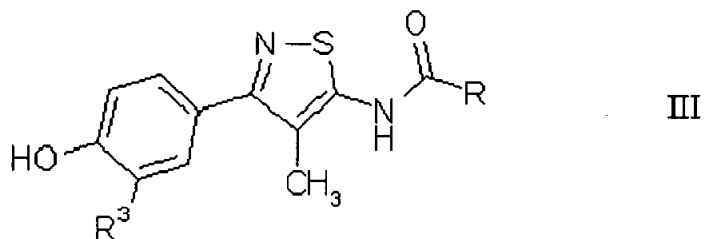
 y en donde, a menos que se especifique de otro modo
anteriormente, Q, R-CO y R¹, tienen cualquiera de los valores
15 definidos aquí anteriormente.

De este modo, como un aspecto de la invención, se
proporciona un compuesto seleccionado de:

(a) una amina de fórmula II,



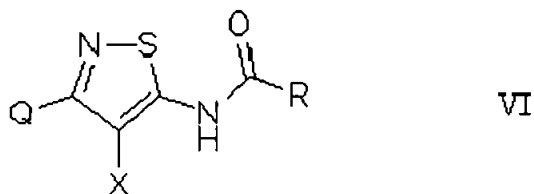
(b) un compuesto de fórmula III



5

en la cual, R^3 es hidrógeno o fluoro, y

(c) un compuesto de fórmula VI



10

en la cual, X es bromo o yodo,

en donde a menos que se especifique de otro modo, Q y R-CO tienen cualquiera de los valores definidos aquí anteriormente.

15

Para un ácido de fórmula HOOC-R , un derivado típicamente activado incluye un éster (particularmente un alquil éster inferior tal como metilo o éster etílico o éster bencílico), un haluro ácido (particularmente el cloruro de ácido) y un éster activado o anhídrido (que incluye el éster 4-nitrofenilo y un éster activado o anhídrido derivado de un reactivo de acoplamiento). Con un alquil éster inferior o el éster bencílico, la acilación se puede llevar a cabo usando, por ejemplo, trimetilaluminio o t-butoxido de potasio.

20

Como se usa en la presente, un grupo saliente "Y", es una porción la cual es desplazada en una reacción de

25

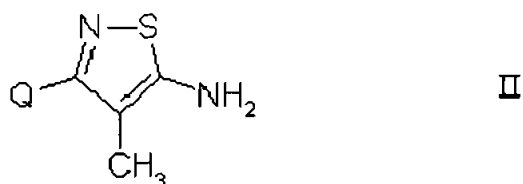
sustitución nucleofílica, por ejemplo, un grupo halo (tal como bromo o yodo), un grupo de éster sulfonato (tal como metilsulfoniloxi, p-toluilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi, y más particularmente, por metilación, metoxisulfoniloxi), o las especies reactivas de una reacción Mitsunobu, tal como una derivada de tratamiento de un alcohol con trifenilfosfina, azodicarboxilato dietílico y trietilamina.

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

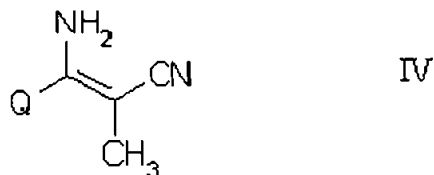
Un ácido de fórmula HOOC-R se puede obtener usando un procedimiento publicado. Convenientemente, un ácido de fórmula HOOC-R se obtiene por un procedimiento descrito en las preparaciones abajo. Convenientemente, el ácido de fórmula HOOC-R es resuelto como una sal, preferiblemente, como sal de ácido (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol(R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (1:1), más preferiblemente, en forma cristalina, la cual proporciona un aspecto adicional de la invención. De este modo, también se proporciona el

proceso descrito aquí anteriormente en donde el ácido de fórmula HOOC-R , o un derivado activado del mismo, se obtiene usando metodología convencional de la sal de ácido (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol(R,R)-2-metil-ciclopropanocarboxílico.

5 Una amina de fórmula II

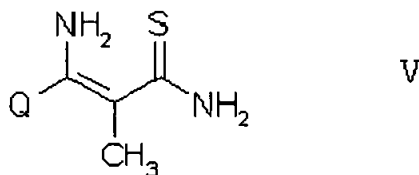


se obtiene convenientemente por un procedimiento
10 descrito abajo. En general, un benzonitrilo de fórmula Q-CN se condensa con propionitrilo para proporcionar un nitrilo de fórmula IV,



15

el cual es convertido en la tioamida de fórmula V,

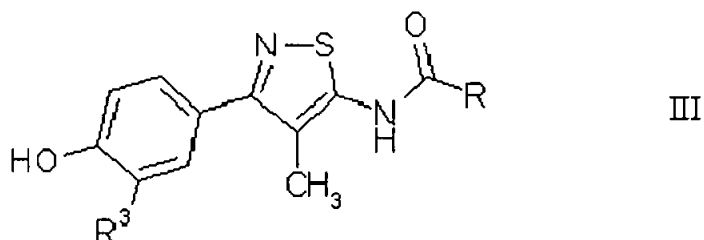


20

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

Un compuesto de fórmula III

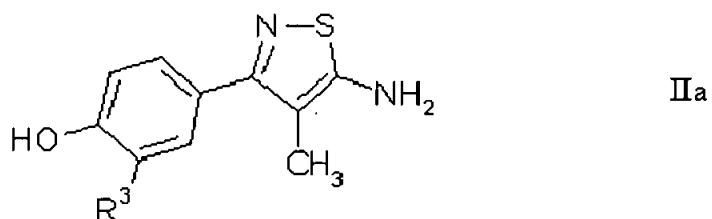
25



5

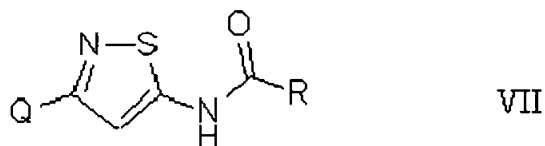
en el cual R-CO es (R,R)-trans-2-metilciclopropancarbonilo y R³ es hidrógeno o fluoro, proporciona otro aspecto de la invención, y se puede obtener acilando el aminofenol correspondiente de fórmula IIa

10

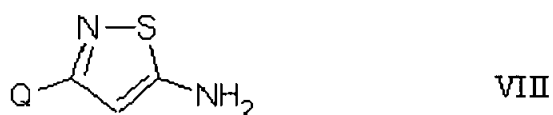


usando un ácido de fórmula HOOC-R, o un derivado
 15 activado del mismo. El compuesto de fórmula IIa se puede obtener por remoción del grupo O-protector a partir de un compuesto correspondiente en el cual, el oxígeno fenólico es protegido por un grupo O-protector. Convenientemente, el compuesto de fórmula IIa se obtiene por O-desmetilación del
 20 compuesto metoxi correspondiente de fórmula II. Un compuesto particular de fórmula III es (R,R)-N-[3-(4-hidroxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropan-carboxamida.

Un compuesto de fórmula VI en la cual, X es bromo o yodo, se puede obtener por bromación o yodación de un
 25 compuesto correspondiente de fórmula VII.



5 El compuesto de fórmula VII, se obtiene convenientemente acilando la amina correspondiente de fórmula VIII,

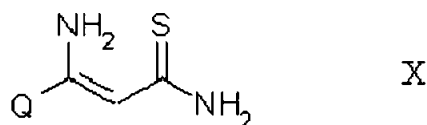


10 usando un ácido de fórmula HOOC-R, o un derivado activado del mismo.

 La amina de fórmula VIII puede ser preparada usando un procedimiento similar a aquel descrito para la preparación de una amina de fórmula II, pero comenzando con el
15 benzonitrilo de fórmula Q-CN y acetonitrilo, para proporcionar un nitrilo de fórmula IX,

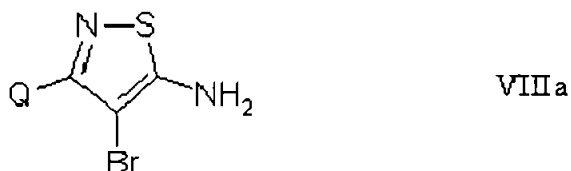


20 el cual es convertido en una tioamida de fórmula X,



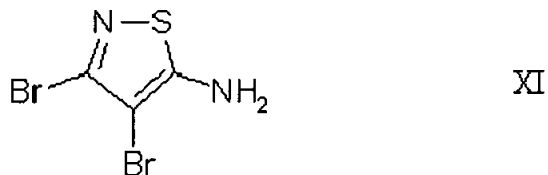
 y oxidativamente ciclizada para proporcionar la
25 amina de fórmula VIII.

Alternativamente, la tioamida de fórmula X, se puede tratar con dos equivalentes (o ligeramente más, tales como 2,2 equivalentes) de bromo para efectuar tanto la ciclización como bromación, para proporcionar una amina de
5 fórmula VIIIa,

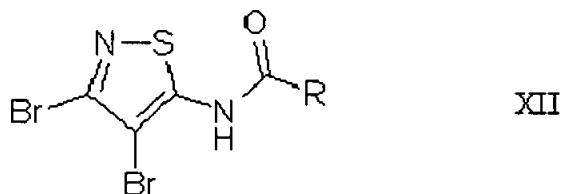


la cual es acilada usando un ácido de fórmula HOOC-
10 R, o un derivado activado del mismo, para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula VI en la cual X es bromo.

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



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



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

La potencia y selectividad relativa de los compuestos de la presente invención para receptores $mGlu_1$, es evaluada usando líneas de células clonales estables que expresan receptores $mGlu_1$, 2, 3, 4, 5 u 8, recombinantes, transfectados en líneas de células AV12 que contienen las células transportadoras de glutamato EAAT1 de rata (RGT).

Por ejemplo, en más detalle, compuestos de la presente invención se evaluados por efectos en respuestas de flujo de calcio inducido por glutamato, usando una línea de células AV-12 que expresa la proteína del receptor $mGlu_{1a}$ recombinante humano (véase, Kingston et al. Neuropharmacology. 37(1):1-12, 1998). Las respuestas mediadas por el receptor $mGlu_1$, son determinadas por cambios en las concentraciones de calcio intracelular medidas por un tinte sensible al calcio fluorescente Fluo-3. Las células se recolectaron y se sembraron en placas microtituladoras de 96 cavidades. Después de 48 horas de incubación en un incubador humidificado a 37°C, las células son cargadas con 10 μM de tinte Fluo-3 AM por 60 minutos a 25°C. El tinte extracelular no incorporado es removido de las cavidades lavando con solución amortiguadora, y las placas son entonces transferidas a un lector de placa de imágenes fluorimétricas

de 96 canales (FLIPR - Molecular Devices Corporation, La Jolla, CA, USA). Las lecturas de fluorescencia de línea base son abordadas por 10 segundos, antes de la adición de compuestos de prueba por un dispositivo de pipeteado
5 automático integral al instrumento FLIPR. Después de un retardo de 20 segundos, el glutamato es entonces agregado a las cavidades a una concentración de EC90% (10 μ M); y los cambios en fluorescencia son monitoreados durante 60 segundos. Los efectos inhibidores de los compuestos son
10 determinados comparando la respuesta de fluorescencia máxima a glutamato en la presencia y ausencia del compuesto. Los valores IC₅₀ son calculados usando un programa de ajuste de curva logístico de 4 parámetros (GraphPad Prism™ V4 o software Activity Base™ V5.3). Los compuestos son
15 ejemplificados en la presente, exhibiendo un IC₅₀ de menos de 100 nM. Por ejemplo, cada uno de los compuestos del Ejemplo 1 y Ejemplo 6, tiene un IC₅₀ medido en la pantalla anterior como menos de 20 nM.

Se puede llevar a cabo un ensayo similar usando el
20 receptor mGlu₁ de rata para además, caracterizar un compuesto en conjunto con corrida de selección in vivo en la rata.

Los compuestos de la invención han demostrado actividad in vivo en modelos de dolor de rata. Estos modelos de dolor bien conocido, convenientemente pueden llevarse a
25 cabo como se resume abajo. Por ejemplo, a dosis en las cuales

no se notan déficits en el desempeño en las pruebas de rotorod, las cuales pueden llevarse a cabo como se describe abajo, el compuesto del Ejemplo 1 demuestra actividad dependiente de la dosis en ratas Harlan Sprague Dawley macho en ayunas (HSD, 200-250 g) en los modelos de formalina, carragenano, capsaicina y del golpe de cola y en ratas HSD macho no ayunadas (300-350 g) para el modelo de ligación de nervio espinal L5/L6. Todos los datos son analizados por pruebas t de Dunnett y ANOVA usando software estadístico JMPv4.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC), a menos que se indique de otro modo. Los datos son expresados como medias $\pm$ SEM. Las condiciones específicas para cada modelo son brevemente descritas.

Modelo de Formalina: El fármaco es administrado antes de que la formalina se inyecta (50 μ l, 5%) s.c. en la superficie dorso-lateral de la pata posterior derecha. El comportamiento de golpe de pata es medido en un ensayo automatizado, como número de eventos desde 0-50 minutos después de la formalina. Los datos son expresados como comportamiento de dolor de golpe de pata en fase temprana (0-5 minutos) o fase tardía (15-40 minutos). En este modelo, el compuesto del Ejemplo 1 demuestra atenuación dependiente de la dosis de comportamiento de dolor de fase tardía en ratas ayunadas cuando se administra de 3 a 60 mg/kg, p.o., 1 hora

antes de la formalina y el compuesto del Ejemplo 6 demuestra atenuación dependiente de la dosis cuando se administra de 1 a 30 mg/kg.

5 Modelo de ligación de Nervio Espinal L5/L6: La ligación hermética es realizada en nervios espinales L5 y L6 (un lado solamente). Dos semanas después, se mide el comportamiento de alodinia mecánica usando filamentos von Frey usando fuerzas de doblado incrementadas (0.5-15 g) a
10 varios puntos de tiempo después de la administración del fármaco.

Modelo de Carragenano: Se inyectó carragenano (100 µl, 3%) en la superficie plantar de la pata derecha, y el
15 fármaco se administró dos horas después del carragenano. La hiperalgesia térmica es medida usando una fuente de calor radiante, con un valor límite de 30 segundos para prevenir el daño del tejido. La latencia de retiro de pata en segundos, es medida como la diferencia entre la pata inflamada y la
20 pata izquierda no inflamada.

Modelo de Capsaicina: El fármaco es administrado antes de la capsaicina. La capsaicina (25 µl, 30 µg) en aceite de oliva, es inyectada en la superficie plantar de la
25 pata derecha. El comportamiento mecánico de alodinia es

medido usando filamentos von Frey usando fuerzas de doblado incrementadas (0.5-15 g) a 15 minutos y 1 hora después de la capsaicina.

5 Modelo de Golpe de Cola: Se usa fuente de calor radiante en la base de la cola con 10 segundos de valor límite para estimular la respuesta de golpe de cola a varios puntos de tiempo después de la administración del fármaco.

10 Pruebas de Rotorod: Se usan ratas macho Sprague Dawley (180-230 g, Harlan labs, Indianápolis), para la prueba de rotorod. Se examina la capacidad de los antagonistas de mGlu1 para inducir sedación/ataxia, usando un rotorod de aceleración automatizado (Omnitech Electronics Inc.,
15 Columbus, OH), conectado a un ordenador de PC IBM como se describe previamente (Simmons et al., Neuropharmacol. (1998) 37, 25-36). Las pruebas de rotorod se conducen antes de la administración del fármaco y nuevamente a 1, 2, 3 y 4 horas después de la administración oral de, por ejemplo, 60 mg/kg
20 de fármaco en ratas ayunadas. Los puntos de tiempo elegidos corresponden a las pruebas de comportamiento en los modelos de dolor. Los animales que mantienen postura y no caen fuera del rotorod, se les da un registro máximo de 40 segundos. Los datos son analizados por prueba t de Dunnett y ANOVA usando
25 un software estadístico JMPv4.1 (SAS Institute Inc., Cary,

NC). Los datos son expresados como medias $\pm$ SEM.

De este modo, un compuesto de la invención se espera, sea útil cuantas veces se indique el antagonismo del receptor mGlu₁. En particular, un compuesto de la invención se espera sea útil para el tratamiento de dolor, particularmente dolor crónico (o dolor persistente), por ejemplo, dolor neuropático crónico, dolor relacionado con la articulación/inflamatorio crónico, o dolor no neuropático/no inflamatorio crónico (dolor NINN), así como también para el tratamiento de migraña o epilepsia. Por consiguiente, 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 la articulación/inflamatorio crónico; y un aspecto adicional de la invención es el tratamiento de dolor no neuropático/no inflamatorio 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 convulsiones en epilepsia o como un agente en el tratamiento de ansiedad, así como también utilidad como un agente neuroprotector después del infarto cerebral.

De este modo, como otro aspecto de la invención, se proporciona un método para tratar dolor, particularmente dolor crónico en un mamífero, particularmente un humano, en

necesidad de tratamiento, que comprende, administrar al mamífero, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en donde Q y R tienen cualquiera de los valores definidos aquí
5 anteriormente. El mamífero en necesidad de tratamiento, también puede ser un animal doméstico, tal como un caballo, o un animal de compañía, tal como un gato o un perro.

También, se proporciona un compuesto de fórmula I, de conformidad con cualquiera de las definiciones de la
10 presente, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

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

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

Para cualquiera de las declaraciones anteriores, una forma particular de dolor crónico es dolor neuropático.
25 Otra forma particular de dolor crónico es dolor relacionado

8

con articulación/inflamatorio crónico. Una forma particular adicional de dolor crónico es dolor no neuropático/no inflamatorio crónico (dolor NINN).

La dosis específica de un compuesto de la invención para ser administrada a un paciente, por supuesto, será determinada por las circunstancias que circundan el caso, que incluyen por ejemplo, el compuesto administrado, la velocidad de administración y la condición a ser tratada. Una dosis diaria típica para el tratamiento de dolor crónico puede ser entre 1 y 300 mg/día, más particularmente, entre 5 y 200 mg/día, administradas en una dosis única o en dos o más dosis divididas, preferiblemente vía administración oral. De este modo, un compuesto de la invención puede ser usado en el tratamiento de dolor existente o en tratamiento profiláctico.

En los siguientes preparaciones y ejemplos ilustrativos, los siguientes significados y abreviaturas son usados a través de esta: R-CO es (R,R)-trans-2-metil-cicloprpancarbonilo; DMF, dimetilformamida; DMSO, sulfóxido de dimetilo (perdeuterado [-d₆] si es por RMN); equiv, equivalente(s); EM-MS, espectro de masa de ionización de electro-rocío; EtOAc, acetato de etilo; FID, detección por ionización de flama; GC, cromatografía de gas; CLAR, cromatografía líquida de alta presión; CLEM, espectro de masas acoplado de cromatografía líquida; MeOH, metanol; MTBE, metil t-butil éter; RMN, espectroscopia o espectro de

resonancia magnética nuclear; TEA, trietilamina; TFA, ácido trifluoroacético, THF, tetrahidrofurano; TLC, cromatografía de capa delgada; UV, ultravioleta (detección); ca; aproximadamente; ee, exceso enantiomérico; Ph, fenilo; satd, saturado. Los reactivos se obtienen de una variedad de fuentes comerciales. Los solventes son en general, removidos bajo presión reducida (evaporados). En algunas preparaciones, los rendimientos indicados son rendimientos crudos representativos para productos los cuales son aislados por evaporación o filtración y usados directamente sin purificación adicional.

Preparación de (R,R)-2-Metilciclopropancarboxilato de bencilo

Cloruro de oxalilo 2.0 M en solución de diclorometano se preparó agregando con agitación, 98% de cloruro de oxalilo (110.0 ml) a diclorometano anhidro (600.0 ml). La solución resultante de cloruro de oxalilo (1.20 mol) se agregó por goteo durante 1 h a una solución agitada de ácido 2-metilciclopropancarboxílico (producto comercialmente disponible, el cual es una mezcla cis-trans, 120.0 g, 1.20 mol) en tolueno (800.0 ml) que contiene DMF (0.6 ml, 7.8 mmol). La mezcla se agitó 2 h a temperatura ambiente; después se agregó por goteo 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) durante 1.5 h. La mezcla se agitó 1 h más después de la adición, se dividió entre acetato de etilo (2 l) y 10% de carbonato de potasio acuoso (2 l); y la fase orgánica se lavó (10% de carbonato de potasio acuoso (2 l) y salmuera (2 l)), se secó (MgSO₄) y se evaporó a un líquido. Se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo con 5% de acetato de etilo en hexanos, proporcionando el producto principal, trans-2-metilciclopropancarboxilato de bencilo racémico, como un líquido incoloro, transparente (193.8 g, 93%).

¹H RMN (DMSO-d₆) 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 éster racémico (189 g) se separó por CLAR quiral: Condiciones preparativas: Método de Reciclaje de Estado Listo usando: Columna: Chiralcel OJ, 8 x 32 cm; Eluyente: 10/90 isopropanol/heptano; Velocidad de Flujo: 375 ml/min; Visualización: UV a 220 nm; Tiempo de ciclo: aproximadamente 7.1 min; Carga: aproximadamente 21 ml/inyección (0.5 g de Carga) con muestra disuelta en Eluyente a 0.025 mg/ml para proporcionar (R,R)-trans-2-metilciclopropancarboxilato de bencilo (73 g) en más de 99.7% de ee por CLAR quiral, Condiciones analíticas: Chiralcel OJ. 4.6 x 250 mm; Eluyente: 10/90 isopropanol/heptano; 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-
Metilciclopropancarboxilato de bencilo:

5 Una mezcla de ácido 2-metilciclopropancarboxílico
(producto comercial el cual es una mezcla cis-trans, 75.0 g,
0.75 mol) y NaOH 1N (900 ml, 0.90 mol), se calentó y se agitó
a 45 °C. A la solución agitada se agregó bromuro de bencilo
(131.0 ml, 1.10 mol) y cloruro de metiltrialquil(C₈-C₁₀)amonio
10 (Adogen [™] 464, 37.5 g). La mezcla se agitó a 40-45°C por 4
h, se enfrió a temperatura ambiente, y se extrajo con éter
etílico (800 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄) y se
evaporó a un líquido. Se cromatografió sobre gel de sílice,
eluyendo con hexanos gradualmente incrementando a 5% de
15 acetato de etilo en hexanos, proporcionando el trans-2-
metilciclopropancarboxilato de bencilo racémico como un
líquido (132.2 g, 93%); ¹H RMN (DMSO-d₆) 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
20 presencia de una cantidad menor de isómero cis, es removible
por la separación por CLAR quiral, la cual se puede llevar a
cabo como se describe anteriormente].

Preparación de Ácido (R,R)-2-
25 Metilciclopropancarboxílico, también descrito como ácido

(R,R)-trans-2-metilciclopropancarboxílico:

A. Preparación de Ácido 2-

Metilciclopropancarboxílico racémico:

5 i. Metiluro de dimetiloxosulfonio (solución en DMSO):

A una suspensión agitada bajo nitrógeno, de yoduro de trimetilsulfoxonio (2.47 kg, 1.05 equivalentes) en DMSO (8.00 l), se agregó hidróxido de potasio (90% en peso, 0.69
10 kg, 1.05 equivalentes) en forma de porciones en porciones de 100 g. (Alternativamente, la base puede ser agregada toda a la vez, en tal caso, ocurre un exoterma). Se agregó DMSO adicional (4.00 l), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la mezcla llega a ser
15 homogénea (excepto por algunas pelotillas de KOH no disueltas, las cuales no son agregadas en la siguiente etapa) y se completa la formación de iluro (aproximadamente 2-2.5 h).

20 ii. 2-Metilciclopropancarboxilato de Etilo:

A una solución de trans-crotonato de etilo (1.20 kg, 1.31 l, 1.00 equivalentes) en DMSO (3.00 l) a temperatura ambiente, se agregó la solución de iluro realizada anteriormente durante 30 minutos, mientras la temperatura de
25 la mezcla de reacción se mantiene a aproximadamente 15-20 °C.

El progreso de la reacción es seguido por análisis por cromatografía de gas (GC, condiciones siguientes) hasta que solamente se observa una pequeña cantidad de crotonato residual con relación al 2-metilciclopropancarboxilato

5 (aproximadamente 20-24 h). La mezcla de reacción se divide en dos porciones iguales (8.5 l) para desarrollo; cada porción se trató como sigue: Se agregó metil t-butil éter (MTBE, 6 l), y la mezcla básica se enfrió a 15 °C antes de la adición por goteo de agua (6 l) durante aproximadamente 45

10 min, mientras se mantiene la temperatura por debajo de 23°C. Después, las fases se separaron, la fase orgánica se lavó dos veces con 10% salmuera; y el solvente se removi6 suavemente bajo vacío (400 mbar, temperatura de ba6o 35 C) para proporcionar el 2-metilciclopropancarboxilato de etilo (1.00

15 kg, 26.8%) que contiene aproximadamente 3.3 equivalentes de MTBE.

Método GC: Columna: Varian VF-1ms, longitud: 60 m, diámetro 320 µm, espesor: 1 µm; gas: helio; T°: desde 80

20 hasta 300 °C durante 35 min; tiempo de corrida: 35 min; detección: FID; muestra directamente diluida en metanol.

iii. Ácido 2-Metilciclopropancarboxílico:

La mezcla anterior que contiene 2-

25 metilciclopropancarboxilato de metilo (1.00 kg, 1.00 mol,

1.00 equivalentes), se combinó con agua (4.00 l) y 10.4 M de solución de hidróxido de sodio (0.32 l, 1.20 equivalentes), y la mezcla se calentó a 46 °C conforme el MTBE es gradualmente destilado. (Si el éster se encuentra en una fracción
5 destilada de MTBE por análisis por cromatografía de gas, se regresa a la mezcla de reacción; y el MTBE es nuevamente destilado). Cuando el análisis por cromatografía de gas no muestra éster remanente en la mezcla de reacción (aproximadamente 1-4 h), se enfría a 20 °C, el MTBE adicional
10 y destilado (2 l) son agregados, y las capas se separan. La fase acuosa se acidificó con 12.18 M de ácido clorhídrico y se extrajo con MTBE (3 X 4 l). El MTBE es cuidadosamente destilado bajo vacío (por ejemplo, 400 mbar, después 200 mbar, temperatura de baño 35 °C) de los extractos orgánicos
15 combinados, para proporcionar ácido 2-metilciclopropancarboxílico racémico que contiene una pequeña cantidad de MTBE residual, el cual es usado directamente para resolución. (El análisis de una preparación típica por cromatografía de gas y RMN, muestra un rendimiento de 0.99
20 equivalentes de ácido 2-metilciclopropancarboxílico racémico, que contiene 1.7% de isómero-cis y 0.3 equivalentes de MTBE.)

B. Preparación de Sal del ácido (R,R)-2-
metilciclopropancarboxílico de (S)-2-Amino-3-fenil-1-
25 propanol (1:1), también descrito como sal (S)-fenilalaninol

del ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (1:1):

Ácido trans-2-metilciclopropanocarboxílico racémico (20 g, 0.2 mol) se disolvió en acetato de etilo (200 ml). (S)-2-Amino-3-fenil-1-propanol [también conocido como (S)-
5 fenilalaninol] (15.6 g, 0.103 mol, 0.51 equiv) se agregó en una porción, y la mezcla se calentó a 65-70 °C. Después de la cristalización, la cual puede ser facilitada por el sembrado, la suspensión se agitó a temperatura ambiente 20 h, después se filtró; y los cristales son lavados con acetato de
10 etilo (2 X 15 ml). Los cristales son secados a 40 °C bajo vacío por 3 h: masa 18.4 g (37% de rendimiento molar, composición enantiomérica por GC quiral = 85/15, método GC quiral posterior). Los cristales son re-suspendidos en 370 ml de acetato de etilo; la suspensión se calentó a reflujo
15 por 1 h, se enfrió a temperatura ambiente durante la noche, y los cristales filtrados, lavados y secados como anteriormente: masa 16.7 g (91% rendimiento, composición quiral 96/4). Una segunda purificación en acetato de etilo (170 ml) como anteriormente, proporciona sal de ácido (R,R)-
20 2-metilciclopropanocarboxílico de (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (1:1) (16.12 g, 96.5% de rendimiento, composición quiral 99/1 = 98% de ee; 32% de rendimiento total a partir de ácido trans-2-metilciclopropanocarboxílico racémico).

¹H RMN (400 MHz, DMSO): δ 0.47 (m, 1H), 0.84 (m,
25 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 (br, 4H), 7.2 (m, 3H), 7.3 (dd, 2H); pf de la sal (98% de ee) 130-131 °C.

Método GC Quiral: Columna: Hydrodex B-PM; gas portador: helio; Inyector de T°: 200 °C; presión: 30 psi; velocidad de división: 1/100; detección: FID, 230 °C; flujo: 50 ml/min; volumen de inyección: 1 microl: T° inicial 130 °C. Tiempo de retención de enantiómero-R,R: 8.3 min (8.08 min para enantiómero-S,S).

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

C. Preparación de Ácido (R,R)-2-Metilciclopropancarboxílico:

A la sal del ácido (R,R)-2-metilciclopropancarboxílico de (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (1:1) (12.6 g, 0.05 mol) se agregó HCl acuoso 1N (100 ml, 0.1 mol). Después de 10 min de agitación, la solución se extrajo con acetato de etilo (2 X 50 ml). Los extractos orgánicos son secados (MgSO₄) y concentrados bajo vacío (40-45 °C/200 mbar) para proporcionar ácido (R,R)-2-metilciclopropancarboxílico (5 g, 100%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 0.75 (m, 1H); 1.1 (d, 3H); 1.2 (m, 1H); 1.3 (m, 1H); 1.42 (m, 1H); 11.0 (br, 1H).

Preparación Heterogénea de Ácido (R,R)-2-

5 Metilciclopropancarboxílico por formación de sal del ácido (R,R)-2-metilciclopropancarboxílico de (S)-2-Amino-3-fenil-1-propanol (1:1):

i. Metiluro de dimetiloxosulfonio (solución en DMSO):

10 A una suspensión agitada bajo nitrógeno de yoduro de trimetilsulfoxonio (1.18 equivalentes) en DMSO (aproximadamente 3.3 ml por g de yoduro), se agregó t-butóxido de potasio (1.05 equivalentes) una vez. Ocurre un exoterma. La mezcla de reacción se agitó a 20-35 °C hasta
15 que la mezcla llega a ser homogénea y se completa la formación de iluro.

ii. 2-Metilciclopropancarboxilato de etilo:

Una solución de trans-crotonato de etilo (1.00
20 equivalentes) en DMSO (3ml por g de éster), se calentó a 80 °C. A tal solución, se agregó lentamente, la solución de iluro realizada anteriormente mientras la temperatura de la mezcla de reacción se mantiene a 80°C. Después de un tiempo típico de reacción/adición de una hora, el análisis por
25 cromatografía de gas (como anteriormente), muestra solamente

una pequeña cantidad de crotonato de etilo residual, relativo al 2-metilciclopropancarboxilato de etilo.

iii. Ácido 2-Metilciclopropancarboxílico:

5 La mezcla de reacción anterior se enfrió a 20 °C, y se agregó KOH acuoso (5% en p/p, aproximadamente 1.14 equivalentes de KOH), durante 15 min mientras se mantiene la temperatura de la mezcla de reacción a 20-30 °C. Se agitó la mezcla de reacción unas 2 a 3 h adicionales (hasta que no se
10 indica éster residual por cromatografía de gas (como anteriormente). La solución resultante (pH a aproximadamente 12 por papel de pH) es acidificada a pH 2-3 a 20-30°C por la adición lenta de HCl1.5N; después, se extrajo con tres porciones de acetato de isopropilo (cada porción de 5 ml por
15 gramo de trans-crotonato de etilo inicial). La fase orgánica combinada se lavó con 15% de salmuera y se evaporó parcialmente por destilación bajo un vacío de 100-300 mbar con un temperatura de baño de 45 °C (y se diluyó nuevamente con acetato de isopropilo, si es necesario), para
20 proporcionar una solución que corresponde a aproximadamente 10 ml por g calculado de ácido 2-metilciclopropan-carboxílico para uso en resolución usando un procedimiento similar a aquel descrito anteriormente.

Preparación Alternativa de Ácido (R,R)-2-Metilciclopropancarboxílico:

Bajo una atmósfera de nitrógeno, se agregó hexil litio (2.3 M en hexanos, 8 ml, 18.4 mmol) por goteo durante 5 20 min a fosfonoacetato de trietilo (4.5 g, 19.67 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano anhidro (40 ml), manteniendo la temperatura entre 19 y 25 °C. Después de 30 min, se agregó óxido de (S)-propileno (1.17 g, 20.15 mmol), y la mezcla se transfirió en un reactor de presión de acero inoxidable de 10 160 ml (Parr). La mezcla se calentó a 150°C, dentro de 15 min y se agitó a esta temperatura por 16 h. (El análisis de RMN de la muestra cruda indica > 95% de conversión a (R,R)-2-metilciclopropancarboxilato de etilo.)

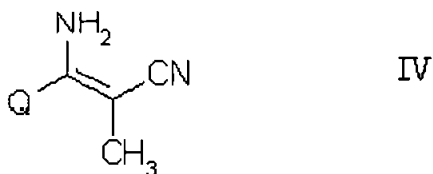
Se agregaron agua (50 ml) y 30% de NaOH acuoso (25 15 ml), y la mezcla bifásica se agitó a reflujo por 5 h. Las capas se separan y la fase orgánica se desecha. Se agregó 37% de HCl acuoso (25 ml) a la capa acuosa, y la mezcla se extrajo con acetato de isopropilo (2 X 50 ml). La capa orgánica, que contiene ácido (R,R)-2- 20 metilciclopropancarboxílico, se lavó con 10% de NaCl acuoso (3 X 25 ml) y se evaporó parcialmente bajo vacío a una masa total de 14.5 g, antes de agregar (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol [también conocido como (S)-fenilalaninol] (3.01g, 19.91 mmol) en una porción, causando cristalización 25 espontánea de sal de ácido (R,R)-2-

metilciclopropancarboxílico de (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (1:1). La suspensión se agitó durante la noche. Los cristales son filtrados, lavados con isopropilacetato (4 ml) y secados a 40 °C bajo vacío para proporcionar sal del ácido (R,R)-2-metilciclopropancarboxílico de (S)-2-amino-3-fenil-1-propanol (1:1) (3.4 g, 69 % de rendimiento total). GC Quiral: >99.5% de ee, 98% de. (Alternativamente, el ácido puede ser convenientemente aislado conforme la sal de diciclohexilamina (1:1))

La sal puede ser convertida en ácido (R,R)-2-metilciclopropancarboxílico usando un procedimiento similar a uno descrito anteriormente.

Preparación de un Nitrilo de Fórmula IV

15



Excepto como se describe de otro modo, un nitrilo de fórmula IV, que tiene el valor indicado de Q, se preparó usando el benzonitrilo correspondiente de fórmula Q-CN y propionitrilo y un procedimiento similar a aquel de la Preparación IV-1, siguiente.

Preparación IV-1, Q = 4-Metoxifenilo:

25

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 por 72 h. Se diluyó con NaHCO_2 satd y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se evaporó y cristalizó de hexano/EtOAc para
5 proporcionar 3-amino-3-(4-metoxifenil)-2-metilacrilonitrilo. Rendimiento: 35.1%. ER-EM: m/e 189.2 (m+1).

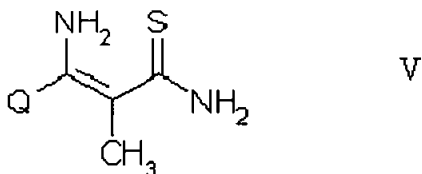
Preparación IV-6, Q = 4-Clorofenilo:

En un matraz de fondo redondo de 2 l (ajustado con
10 septo de goma, manto de nitrógeno y barra agitadora) 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 1.0 M de t-butóxido de potasio en t-butanol (alcohol terc-butílico, derivado de potasio, 475
15 ml, 1.10 equiv; 475 mmol); y se agitó por 24 h. Se apagó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica 2 veces con salmuera, se secó (K_2CO_3), filtró, y concentró a sequedad. Se purificó por cromatografía instantánea en sílice, eluyendo con 15:85 a 50:50 de acetato
20 de etilo/hexano, para proporcionar 3-amino-3-(4-clorofenil)-2-metilacrilonitrilo (como una mezcla E-/Z- no caracterizada). Rendimiento: 49.5%. CDEM: 193.0 (m+1).

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

Preparación de una Tioamida de Fórmula V

5



Excepto como se describe de otro modo, una tioamida de fórmula V, que tiene el valor indicado de Q, se preparó usando el nitrilo correspondiente de fórmula IV y un procedimiento similar a aquel de la Preparación V-1, siguiente.

Preparación V-1, Q = 4-Metoxifenilo:

15 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 por 2 h. Se evaporó, se diluyó el sólido con dioxano (20 ml) y se agregó TEA seco (40 ml). Se agregó K₂CO₃ satd y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se evaporó y cristalizó de CHCl₃/hexano (95/5); después se recrystalizó de MeOH/H₂O para remover el exceso de tioacetamida para proporcionar 3-amino-3-(4-metoxifenil)-2-metil-tioacrilamida.

25 Rendimiento: 90.8%.

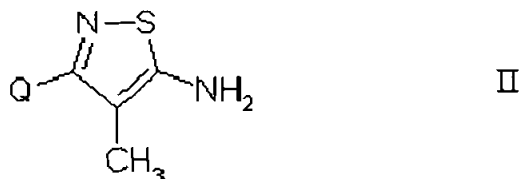
Preparación V-6, Q = 4-Clorofenilo:

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 l RBF (ajustado con septo de goma, manto de nitrógeno, barra agitadora y baño enfriante). Se mantiene la solución a temperatura por debajo de 30°C con un baño de hielo hasta que la adición se completa. Se removi6 el baño de hielo, se agitó por 2 h, y lentamente se agregó la mezcla a 1.5l de 30% de NH₄OH acuoso en un baño de hielo con agitación. Se extrajo la mezcla 2 veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica 2 veces con salmuera, se secó (K₂CO₃), filtró, y concentró a sequedad. Se cristalizó la mezcla de hexano y cloroformo (10/90). Se trituro el sólido resultante de etanol y agua (10/90) para proporcionar 3-amino-3-(4-clorofenil)-2-metil-tioacrilamida (como una mezcla E-/Z no caracterizada). Rendimiento: 82.3%. ¹H RMN (CD₃OD) δ 9.95 (s, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.099 (s, 3H).

Preparación V-7, Q = 4-Bromofenilo: 3-amino-3-(4-bromofenil)-2-metil-tioacrilamida.

Preparación de una Amina de Fórmula II

5



10 Excepto como se describe de otro modo, una amina de fórmula II, que tiene el valor indicado de Q, se preparó usando la correspondiente Tioamida de fórmula V y un procedimiento similar a aquel de la Preparación II-1, siguiente.

15 Preparación II-1, Q = 4-Metoxifenilo:

Se agregó peróxido de hidrógeno (30% en peso, 2.39 g, 70.3 mmol) a una solución de 3-amino-3-(4-metoxifenil)-2-metil-tioacrilamida (7.800 g, 35.135 mmol) en metanol (703 ml). Se agitó 3 h. Se apagó la reacción con Na₂S₂O₃ (20% en 20 agua) y se evaporó a 10 ml. Se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó la fase orgánica con salmuera (3x 100 ml), se evaporó y cristalizó de EtOAc/hexano para proporcionar 3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina. Rendimiento: 88.2%. ER-EM: m/e 221.0 (m+1).

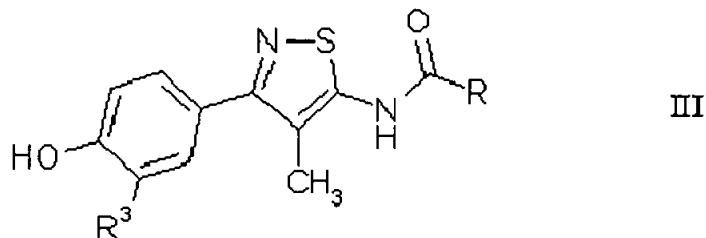
25

Preparación II-6, Q = 4-Clorofenilo:

En un matraz de fondo redondo de 2 l (ajustado con barra agitadora) se combinó (E/Z)-3-amino-3-(4-clorofenil)-2-metil-tioacrilamida (40.0 g, 1.00 equiv, 176 mmol), metanol (882 ml, 21.80 mol) y peróxido de hidrógeno (30% en peso, 14.2 ml, 1.40 equiv, 247 mmol). Se agitó por 2 h, después se apagó la reacción con $\text{Na}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (20% en agua) y se diluyó con agua (1 l). La mezcla acuosa se concentró bajo vacío a 1 l de volumen. Se agregó hexano y acetato de etilo 95/5 (500 ml), y se agitó vigorosamente por 20 min. Se filtró; se lavó con agua, después con hexano; y se secó la pasta resultante bajo vacío para proporcionar 3-(4-clorofenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina. Rendimiento: 64.1%. CDEM: 225.0 (m+1).

Preparación II-7, Q = 4-Bromofenilo: 3-(4-bromofenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina. ER-EM: m/e 257.0 (m+1).

Preparación de un fenol de Fórmula III



Un fenol de fórmula III, en el cual R^3 tiene el

valor indicado y R-CO es (R,R)-2-metilciclopropancarboxilato, se preparó usando el compuesto correspondiente de fórmula II en el cual R¹ es metilo y un procedimiento similar a aquel de la Preparación III-1, siguiente.

5

Preparación III-1, R³ =H: (R,R)-N-[3-(4-Hidroxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida.

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

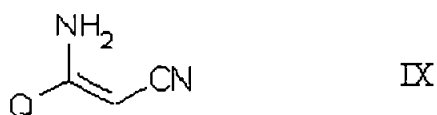
10 Se agregó tribromuro de boro (0.227 g, 0.909 mmol) a una solución de 3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina (0.100 g, 0.455 mmol) en diclorometano (5 ml) a 20 °C. Se agitó y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se agitó 4 h y se apagó con HCl 1N. Se extrajo con EtOAc (2
15 veces 50 ml). Se secó (MgSO₄) y evaporó. El producto se usó por la siguiente etapa sin purificación adicional. Rendimiento: 106.8% ER-EM: m/e 207.0 (m+1).

20 B. (R,R)-N-[3-(4-Hidroxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida.

Se agregó cloruro de oxalilo (2 M en diclorometano, (0.291 ml, 0.583 mmol) a una solución agitada de ácido (R,R)-2-metilciclopropancarboxílico (0.06 g, 0.58 mmol) y DMF (1 gota - catalítico) en tolueno (1 ml). Se agitó 3 h y se
25 agregó el cloruro del ácido ahora 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 1 h y se diluyó con EtOAc (300 ml), y se lavó con NaOH 1N (2 veces 100 ml) después agua (100 ml), se secó (MgSO₄) y
 5 evaporó. Se cristalizó de cloroformo y hexano. Rendimiento: 64.6%. ER-EM: m/e 289.0 (m+1).

Preparación de un Nitrilo de Fórmula IX



Excepto como se describe de otro modo, un nitrilo de fórmula IX, que tiene el valor indicado de Q, se preparó usando el benzonitrilo correspondiente de fórmula Q-CN y acetonitrilo y un procedimiento similar a aquel de la
 15 Preparación IX-2, siguiente.

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

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
 20 ml, 182.1 mmol) con agitación. Se agitó durante la noche. Se diluyó con NaHCO₃ satd y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se evaporó y cristalizó de hexano/EtOAc para proporcionar 3-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)acrilonitrilo. Rendimiento: 78.6%. ER-EM: m/e
 25 193.0 (m+1).

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

Preparación -8, Q = 3,4-Diclorofenilo:

5 Usando un procedimiento similar a aquel 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.

10

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

Usando un procedimiento similar a aquel de la Preparación IX-2, pero usando 1.5 equivalentes de t-butóxido de potasio y 1.5 equivalentes de acetonitrilo por 1
15 equivalentes de 4-(metiltio) benzonitrilo, se obtuvo 3-amino-3-[4-(metiltio)fenil]acrilonitrilo.

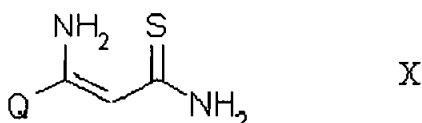
Preparación IX-10, Q = 4-(1,1-Difluoroetil)fenilo:
3-amino-3-[4-(1,1-difluoroetil)-fenil]acrilonitrilo.

20 El 4-(1,1-difluoroetil)benzonitrilo de partida por la Preparación IX-10, se obtiene como sigue:

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
25 una atmósfera de nitrógeno en un matraz de Teflón por 24 hr.

Se diluyó con diclorometano, seguido por exceso de NaHCO_3 satd para apagarlo. Se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO_4) y evaporó. Se cromatografió en gel de sílice, eluyendo con hexano y EtOAc (gradiente de 3-30%), para proporcionar 4-
 5 (1,1-difluoroetil)-benzonitrilo. Rendimiento: 68.6%.

Preparación de una Tioamida de Fórmula X



10 Excepto como se describe de otro modo, una Tioamida de fórmula X, que tiene el valor indicado de Q, se preparó usando el nitrilo correspondiente de fórmula IX y un procedimiento similar a aquel de la Preparación X-2, siguiente.

15

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

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); después se agregó 4 N HCl en dioxano (650
 20 ml, 2,600 mmol) y se dejó agitar la reacción a 4-8 h hasta que se completó CCD. Se evaporó la mezcla de reacción a sequedad; después se agregó dioxano (200 ml); se agregó lentamente TEA (se secó con K_2CO_3 , 1000 ml); y después se agregó K_2CO_3 satd (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (2000 ml).
 25 Se secó la fase orgánica (K_2CO_3) y se evaporó para

proporcionar 3-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)tioacrilamida.

Rendimiento: 98.5%. ER-EM: m/e 227.0 (m+1).

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

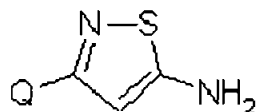
Preparación X-8, Q = 3,4-Diclorofenilo: 3-amino-3-(3,4-diclorofenil)tioacrilamida.

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

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

Se agregó ácido difenilfosfinoditioico (13.2 g,
15 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 por 4 h. Se diluyó con EtOAc (400 ml), se lavó con salmuera 3X (100 ml), y evaporó. Se cristalizó de EtOAc/hexano para proporcionar 3-
20 amino-3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]tioacrilamida.

Rendimiento: 67.2%. ER-EM: m/e 243.0 (m+1).

Preparación de una amina de Fórmula VIII

VIII

Excepto como se describe de otro modo, una amina de
5 fórmula VIII, que tiene el valor indicado de Q, se preparó
usando la correspondiente Tioamida de fórmula X y un
procedimiento similar a aquel de la Preparación VIII-2,
siguiente.

10 Preparación VIII-2, Q = 3-Fluoro-4-metoxifenilo:

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 se
agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se apagó
15 la reacción con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20% en agua) y concentró a sequedad.
Se diluyó con EtOAc (900 ml) y agua (900 ml), se colectó la
fase orgánica, y evaporó. Se cristalizó de EtOAc/hexanos
para proporcionar 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)isotiazol-5-
ilamina (1 g). Se cromatografió el licor madre (25 g) sobre
20 gel de sílice, eluyendo con 25-50% EtOAc en hexano,
proporcionando el producto adicional. [En un ejemplo, una
carga de columna accidental conduce a pérdida de 1/2 del
material; pero el material limpio adicional se recuperó de la
cromatografía (1 g)]. Rendimiento: 12.2%. ER-EM: m/e 225.0
25 (m+1).

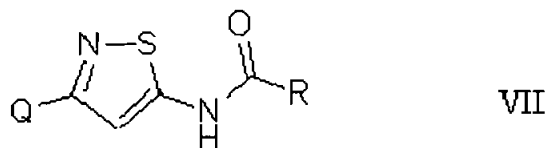
Preparación VIII-4, Q = Fenilo: 3-fenilisotiazol-5-ilamina. ER-EM: m/e 177.2 (m+1).

Preparación VIII-8, Q = 3,4-Diclorofenilo: 3-(3,4-diclorofenil)isotiazol-5-ilamina. ER-EM: m/e 247.0 (m+1).

Preparación VIII-9, Q = 4-(Metiltio)fenilo: 3-[4-(metiltio)fenil]isotiazol-5-ilamina. ER-EM: m/e 222.3 (m+1).

Preparación VIII-10, Q = 4-(1,1-Difluoroetil)fenilo: 3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]isotiazol-5-ilamina. ER-EM: m/e 241.2 (m+1).

Preparación de un Isotiazol de Fórmula VII



Excepto como se describe de otro modo, una amida de fórmula VII, que tiene el valor indicado de Q, se preparó usando la correspondiente amina de fórmula VIII y un procedimiento similar a aquel de la Preparación VII-2, siguiente.

Preparación VII-1, Q = 4-Metoxifenilo:

Usando éster bencílico y trimetilaluminio

A una suspensión agitada de 3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-ilamina (5.0 g, 24.3 mmol) en
5 diclorometano anhidro (230 ml), enfriada a 0-5 °C, se agregó
trimetilaluminio (2.0 M en tolueno, 12.1 ml, 24.2 mmol) por
jeringa. La solución se agitó 5 min, y se agregó (R,R)-2-
metilciclopropancarboxilato de bencilo (4.6 g, 24.21 mmol)
con la ayuda de diclorometano anhidro (10 ml). La mezcla es
10 después calentada a 40-45 °C con flujo de N₂ (válvula de
sangrado de agua) para remover lentamente el solvente.
Después de 2 h, la mayoría del diclorometano se ha removido y
la temperatura interna se eleva a aproximadamente 50 °C. La
solución se agitó además por 3 h, se enfrió y apagó
15 cuidadosamente con adición por goteo de agua, seguida por HCl
0.1 N bajo una buena corriente de N₂. El residuo resultante
es después dividido entre acetato de etilo (400 ml) y HCl
0.1N (400 ml). La capa orgánica se secó sobre carbonato de
potasio, filtró, y se evaporó a un volumen bajo. La
20 suspensión resultante se diluye con hexanos y el sólido se
filtra para proporcionar 5.9 g de producto crudo el cual es
re-suspendido en MTBE (100 ml), calentado a la mitad del
flujo por 1 h, y enfriado a temperatura ambiente. Después de
reposar 1 h, el sólido se filtró y se secó (20 mm Hg, 40 °C)
25 para proporcionar (R,R)-N-[3-(4-metoxifenil)isotiazol-5-il]-

2-metil-ciclopropancarboxamida (5.2 g, 75%). ^1H RMN (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); ER-EM m/e
5 289 (m+H).

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

Usando el éster bencílico y trimetilaluminio:

Se agregó (R,R)-2-Metilciclopropancarboxilato de
10 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 la reacción se dejó calentar naturalmente a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de
15 reacción a 40 C y se dejó agitar durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y HCl 1N (40 ml) y agua (100 ml), se recolectó la fase orgánica, y evaporó. Se cromatografió sobre gel de sílice eluyendo con 25-50% EtOAc en hexano proporcionando (R,R)-N-[3-(3-fluoro-4-
20 metoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropan-carboxamida.
Rendimiento: 55.9%. ER-EM: m/e 307.0 (m+1).

Preparación VII-4, Q = Fenilo: (R,R)-2-metil-N-(3-fenilisotiazol-5-il)ciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 259.2
25 (m+1).

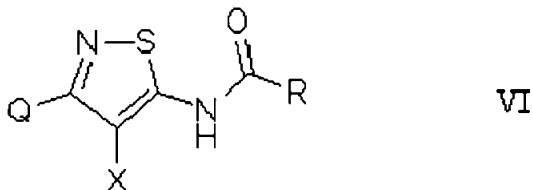
Preparación VII-8, Q = 3,4-Diclorofenilo: (R,R)-N-[3-(3,4-diclorofenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 328.0 (m+1).

5 Preparación VII-9, Q = 4-(Metiltio)fenilo:
(R,R)-N-[3-[4-(metiltio)fenil]isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 305.2 (m+1).

Preparación VII-10, Q = 4-(1,1-Difluoroetil)fenilo:
10 Usando el éster bencílico y t-butóxido de potasio:
Se mezcló 3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]isotiazol-5-ilamina (0.200 g, 0.833 mmol), (R,R)-2-metilciclopropancarboxilato de bencilo (0.238 g, 1.250 mmol) y t-butóxido de potasio (0.190 g, 1.667 mmol) por 15 1 h. 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 en gel de sílice, eluyendo con 10% de EtOAc en CHCl₃, proporcionó (R,R)-N-[3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]isotiazol-5-il]-2-
20 metilciclopropancarboxamida. Rendimiento: 50.3%. ER-EM: m/e 323.3 (m+1).

Preparación de un 4-Bromoisotiazol de Fórmula VI,

X=Br



Excepto como se describe de otra forma, una amida de fórmula VI, en la cual X es bromo, que tiene el valor de Q indicado, se preparó usando la amida correspondiente de
10 fórmula VIII y un procedimiento similar al de la Preparación VI-2 posterior.

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

Se agregó bromo (0.15 ml, 0.47 g, 2.94 mmol) a
15 (R,R)-N-[3-(3-fluoro-4-metoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida (0.45 g, 1.47 mmol) en diclorometano (3 ml) por goteo. Se monitoreó por CCD y se detuvo la adición de bromo cuando se completó. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (100 ml) y se vertió en Na₂S₂O₃
20 acuoso (1 N). Se colectó la fase orgánica, se lavó con salmuera (50 ml) y agua (80 ml), y se evaporó. Se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 10-50% EtOAc en hexano, para proporcionar (R,R)-N-[4-bromo-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida.
25 Rendimiento: 97.1%. ER-EM: m/e 387.0 (m+1).

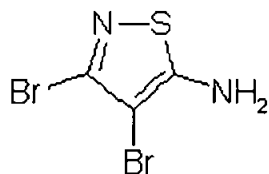
Preparación VI-4, Q = Fenilo: (R,R)-N-[4-bromo-3-fenilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 339.1 (m+1).

5 Preparación VI-8, Q = 3,4-Diclorofenilo: (R,R)-N-[4-bromo-3-(3,4-diclorofenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 406.8 (m+1).

Preparación VI-9, Q = 4-(Metiltio)fenilo:
10 (R,R)-N-[4-bromo-3-[4-(metiltio)fenil]isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 385.0 (m+1).

Preparación VI-10, Q = 4-(1,1-Difluoroetil)fenilo:
15 (R,R)-N-[4-bromo-3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 403.0 (m+1).

Preparación de 3,4-Dibromoisotiazol de Fórmula XI

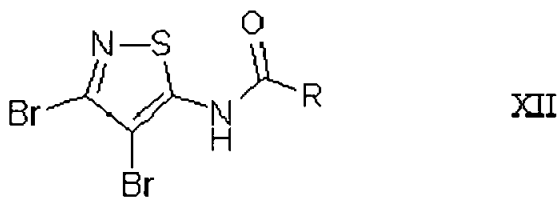


XI

20 A una solución agitada de 2-cianotioacetamida (39.5 g, 0.395 mol) en diclorometano (700 ml) a 0 °C se agregó ácido acético glacial (79 ml). Después, se agregó una
25 solución de bromo (43.0 ml, 0.840 mol) en diclorometano (395

ml) por goteo durante 2 h, mientras se mantuvo la temperatura a 0°C. La mezcla se agitó 1 h más en lo frío, y después se apagó por adición al 10% de bisulfito de sodio acuoso (300 ml). La capa acuosa se trató con 2 N de carbonato de sodio acuoso hasta que el pH es 9, se llevó a temperatura ambiente, y la mezcla bifásica se filtró a través de tierra diatomácea, la cual se lavó con diclorometano. Después las capas se separaron, la capa orgánica oscura se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a un sólido oscuro, el cual se re-disolvió en diclorometano, se agregó como a una columna de gel de sílice, después se sometió a cromatografía, eluyendo con 20% acetato de etilo en hexanos, para proporcionar 3,4-dibromoisotiazol-5-ilamina como un sólido blancuzco (12 g, 12%). ER-EM m/E 259 (m+1).

Preparación de 3,4-Dibromoisotiazol de Fórmula XII



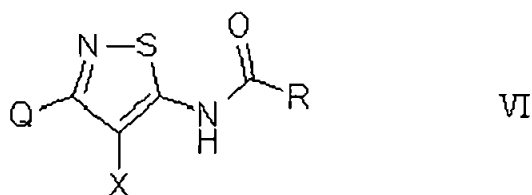
A ácido (R,R)-2-metilciclopropanocarboxílico (5.4 g, 36 mmol) en diclorometano (100 ml) se agregó DMF (dos gotas), seguido por 98% de cloruro de oxalilo (4.8 ml, 54 mmol). La mezcla se agitó 3 h a temperatura ambiente.

En un matraz separado se disolvió 3,4-dibromo-

isotiazol-5-ilamina (9.3 g, 36.05 mmol), en THF (200 ml) y, después se enfrió la solución THF a 0 °C, trietilamina (30 ml, 215 mmol). La solución de cloruro ácida formada anteriormente se agregó por goteo a 0 °C, la mezcla se llevó a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche (16 h). La solución oscura se dividió con salmuera (800 ml) y acetato de etilo (800 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a un aceite oscuro. La cromatografía sobre gel de sílice (instantánea 65, 10% acetato de etilo en tolueno) proporcionó el producto crudo como un sólido, el cual se recrystalizó a partir de diclorometano/hexanos para proporcionar (R,R)-N-[3,4-dibromoisotiazol-5-il]-2-metil-ciclopropancarboxamida (4.0 g, 33%):

¹H RMN (DMSO-d₆) 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); ER-EM m/e 339 (m-H).

Preparación alternativa de un 4-Bromoisotiazol de
Fórmula VI, X=Br



Excepto si se describe de otra manera, una amida de fórmula VI, en la cual X es bromo, que tiene el valor

indicado de Q, es preparado usando el correspondiente ácido borónico $Q-B(OH)_2$ y una amida de fórmula XII, (R,R)-N-[3,4-dibromoisotiazol-5-il]-2-metil-ciclopropancarboxamida, y un procedimiento similar al de la

5 Preparación alternativa VI-3, posterior.

Preparación alternativa VI-3, Q = 4-Etoxifenilo:

Se desgasificó una solución de (R,R)-N-[3,4-dibromoisotiazol-5-il]-2-

10 metilciclopropancarboxamida (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 de sodio (2 M) (4.41 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (0.255 g, 0.221 mmol); después se selló bajo nitrógeno. Se calentó a 60 °C durante la noche.

15 Se agregó 100 mg de $Pd(PPh_3)_4$ y se calentó por 1 día más. Se diluyó con EtOAc y se lavó con salmuera. Se separó y se evaporó. Cromatografía en gel de sílice, eluyendo con 15- 50% EtOAc en hexano, seguido por cristalización a partir de EtOAc y hexano, proporcionó (R,R)-N-[4-bromo-3-(4-

20 etoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida.

Rendimiento: 53.5% ER-EM: 380.0 (m+1).

Preparación alternativa VI-5, Q = 4-Fluorofenilo:

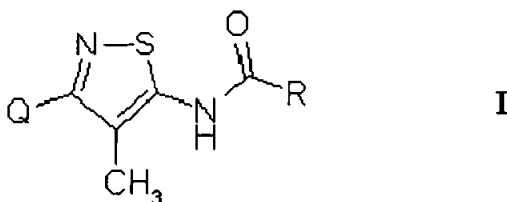
Usando un procedimiento similar al de la Preparación

25 VI-3, pero usando 1.3 equivalentes de ácido

4-fluorofenilborónico a 1 equivalente de
(R,R)-N-[3,4-dibromoisotiazol-5-il]-
2-metilciclopropancarboxamida y se agitó la mezcla de
reacción a 70 °C por 1 día, proporcionó (R,R)-N-[4-bromo-3-
5 (4-fluorofenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida.
ER-EM: m/e 357.0 (m+1).

Ejemplos de Fórmula I

10



Excepto como se describe de otra manera, una amida de
fórmula I, que tiene el valor indicado de Q, es preparada
15 usando la amina correspondiente de fórmula II y un
procedimiento similar al del Ejemplo 1, posterior.

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

20 Usando el éster bencílico 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 por 5 min y se agregó
25 (R,R)-2-metilciclopropancarboxilato de bencilo (8.64 g, 45.5

mmol). Se calentó a 50°C con flujo de nitrógeno para remover el solvente. El aceite resultante se calentó a 50 °C por 3 h. Se apagó con agua y se diluyó con EtOAc (300 ml). Se lavó con 0.1 N de HCl, se secó (K₂CO₃), se evaporó, y cristalizó a partir de hexano/EtOAc para proporcionar (R,R)-N-[3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. Rendimiento: 80.4%. ER-EM: m/e 303.0 (m+1). (El licor madre puede ser usado para recrystalizaciones adicionales.)

10

Usando el cloruro del ácido:

Se agregó por goteo cloruro de oxalilo (170 g, 120 ml, 1.05 equivalente) durante aproximadamente 1.5 h, a una solución a 21 °C de ácido (R,R)-2-metilciclopropancarboxílico (150 g, 1.06 equivalente) y DMF (catalítico, 0.03 equivalente) en diclorometano (1.30 l), tiempo durante el cual la reacción endotérmica enfrió la mezcla hasta aproximadamente 16 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 30 min; después se calentó a reflujo por 30 min, para proporcionar una solución de cloruro de (R,R)-2-metilciclopropancarbonilo, el cual es enfriado a 25 °C para uso en la siguiente etapa.

A una solución de 3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-ilamina (280 g, 1.00 equivalente) y piridina (catalítico, 0.03 equivalente) en THF anhidro (350 ml), se

agregó la solución de cloruro del ácido anterior por goteo durante 30 min a 6 hasta 13°C; y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 1 h. (el progreso de la reacción puede ser seguido por CLAR, y la adición de cloruro del ácido
5 terminó si el monitoreo indicó que la reacción de amina se completo). Se agregó agua (2.5l), las fases se separaron y la fase acuosa se re-extrajo con diclorometano. La fase orgánica combinada se lavó (NaOH acuoso (1 l), después agua (1 l)). parcialmente se evaporó hasta aproximadamente 1 kg, y después
10 se diluyó con THF (2 l) para proporcionar una solución homogénea, de la cual algo de agua se separó. La mezcla se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente, durante el cual las dos fases se separaron, con la fase acuosa antes que la fase orgánica. Las fases se separaron, se
15 agregó THF a cada fase, se agregó agua a la fase superior (orgánica), y cada capa se equilibró, con separación de fase muy lenta y la fase orgánica como la capa superior. La fase orgánica combinada se cargó a un evaporador rotatorio (matraz de 10 l) a través de una membrana clarificante (5 µm), se
20 agregó tolueno (4 l), resultando en opacificación de la mezcla, y THF/agua se evaporaron (160 mbar, temperatura de baño 45 °C). Como se evaporaron los THF/agua, los cristales se empezaron a formar. Cuando 2 l se ha destilado, se agregó tolueno (2 l) y la destilación continuó (85 mbar, temp. de
25 baño 45°C). Después de la destilación de 2 l adicionales del

solvente, el sistema se fijó a presión atmosférica, se enfrió a temperatura ambiente y, después de 1 h, la suspensión resultante se filtró. La pasta filtrada se resuspendió en tolueno (1 l), se filtró nuevamente y se lavó con tolueno
5 (1 l) antes de secarse durante la noche para proporcionar (R,R)-N-[3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. Rendimiento: 357 g, 92%.

Para monitorear la reacción con CLAR: columna: XTerra MS C18 2.5 μ m; 4.6 x 50 mm; eluyente A, 0.1% TFA en agua;
10 eluyente B, acetonitrilo; velocidad de flujo 1.50 ml/min; gradiente aproximado A/B: 0-0.5 min hasta 85/15, 1.5 hasta 7 min 85/15 hasta 5/95, 7 min hasta 7.5 min hasta 5/95, 7.5-8 min 5/95 hasta 85/15, 8-10 min hasta 85/15; tiempo de corrida, 10 min; detección, UV, 210 nm; preparación de
15 muestra, se diluyó en 70:30:1 acetonitrilo-agua-TFA.

Se puede determinar el exceso enantiomérico (ee) y pureza estereoquímica de la carboxamida por CLAR: fase estacionaria (columna): Chiralcel OJ (240 x 4.6 mm, i.d.) de la columna Daicel; fase móvil: metanol:dietil amina (100:0.1
20 v/v); detección: UV a 280 nm; volumen de inyección: 5 μ l; temperatura de muestra: 20°C; temperatura de columna: ambiente; tiempo de corrida: 20 min; solvente de muestra: metanol; concentración de muestra: aproximadamente 5 mg/ml metanol. En un cromatograma típico (R,R)-N-[3-(4-
25 metoxifenil)-4-metil-isotiazol-5-il]-2-metil-

ciclopropancarboxamida tiene un tiempo de retención de 10.519 min, el (S,S)-isómero tiene un tiempo de retención de 1.981 min, y los rastros de cantidades de los dos isómeros cis-2-metilo tienen un tiempo de retención de 14.189 minutos y 14.980 minutos. El ee y el porcentaje de impurezas cis de una preparación típica dependerán del ee y el porcentaje de impurezas cis del ácido de partida y el grado de purificación adicional por (re)cristalización. Las preparaciones típicas como se describen anteriormente proporcionan un ee de mayor que 97% e impurezas cis de aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 1%.

En general, el compuesto del Ejemplo 1, cuando se prepara y se aísla como se describió en los ejemplos de este documento, se obtienen como un sólido cristalizado como se determinó por microscopio, difracción en polvo de rayos X (XRPD) y/o calorimetría de exploración diferencial (DSC). Las preparaciones las cuales han sido examinadas por XRPD se caracterizaron por absorción 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, por absorción a ($^{\circ}2\theta$, intensidad relativa): 5.944, 1.00; 17.806, 0.06; 19.797, 0.02; 22.718, 0.02; y denotada como Forma Anhidra I. Cuando el compuesto se suspende en mezclas metanol/agua, una segunda forma denotada como Forma Anhidra II, caracterizada por absorción 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, por absorción a ($^{\circ}2\theta$, intensidad relativa): 6.727, 1.00; 20.220, 0.12; 22.782, 0.09, se obtuvo bajo condiciones actividad acuosa baja (a_w), por ejemplo a a_w menor o igual que 0.66; y una forma mohohidratada denotada como Monohidrato I, caracterizada por absorción 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 por 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 acuosa alta, por ejemplo a a_w mayor que o igual a 0.91.

Se obtuvieron los patrones XRPD en un difractómetro en polvo de rayos X Bruker D8 Advance. Equipado con una fuente $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) y un detector electrónico Sol-X, que opera al mínimo 30 kV y 40 mA. Cada muestra se exploró a temperatura ambiente (25°C) entre 4° y 40° en 2θ , con un tamaño de etapa de 0.02° en 2θ y una velocidad de exploración máxima de 3 seg/etapa, y con divergencia variable controlada (v 12) y división recibida y un 0.1 mm de división de detector.

Ejemplo 1, Q = 4-Metoxifenilo, usando el procedimiento (B):

A un matraz seco que contiene (R,R)-N-[3-(4-hidroxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-

5 2-metilciclopropancarboxamida (100 mg, 0.347 mmol), se agregó acetona seca (2 ml), K_2CO_3 (50 mg, 0.347 mmol), y yoduro de metilo (19 μ l, 0.313 mmol). La mezcla de reacción se calentó por 16 h a 45°C y se trató yoduro de metilo adicional (19 μ l, 0.313 mmol). Después del calentamiento por otras 6 h, el
10 solvente se evaporó, y el residuo se dividió entre acetato de etilo y agua. La solución de acetato de etilo se lavó (K_2CO_3 saturado acuoso (dos veces) y salmuera), se secó ($MgSO_4$), y el solvente se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/hexanos, proporcionó
15 (R,R)-N-[3-(4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida (35 mg, 33%) como un sólido blanco. ^1H RMN; ER-EM: m/e 303 (m+1).

Ejemplo 2, Q = 3-Fluoro-4-metoxifenilo, usando el procedimiento (C) - acoplado con un compuesto de fórmula VI,
20 X=Br:

Se agregó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.15 g, 0.21 mmol) y $Sn(CH_3)_4$ (0.79 ml, 1.02 g, 5.71 mmol) a (R,R)-N-[4-bromo-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida (0.55 g, 1.43 mmol) en DMF (3 ml), y la mezcla de reacción se
25 agitó a 130 °C en un tubo sellado durante la noche. Se diluyó

con EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). Se colectó la fase orgánica, se secó (K_2CO_3) y se evaporó. Tomando el aceite resultante en 1:1 MTBE:KF (acuoso, 15%) (50 ml) y se agitó a reflujo por 1 h. La solución enfriada se vertió sobre tierra diatomácea y se filtró con MTBE (100 ml). Se colectó la fase orgánica, se secó (K_2CO_3) y se evaporó. La cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 10-30% THF en hexano, proporcionó (R,R)-N-[3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. Rendimiento: 49.2%. ER-EM: m/e 321.0 (m+1).

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

Se agregó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0.07 g, 0.09 mmol) y $Sn(CH_3)_4$ (0.34 ml, 0.44 g, 2.48 mmol) a (R,R)-N-[4-bromo-3-(4-etoxifenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida (0.24 g, 0.62 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 130 °C en un tubo sellado durante la noche. Se diluyó con EtOAc (100 ml) y salmuera (100 ml). Se colectó 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 para proporcionar (R,R)-N-[3-(4-etoxifenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. Rendimiento: 81.7%. ER-EM: m/e 317.0 (m+1).

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-
5 metilciclopropancarboxamida (0.50 g, 1.48 mmol) en THF (3 ml), enfriado a -78°C, se agregó 1.1 equivalente de n-butilitio (n-BuLi) (1.6 M en hexano, 0.204 ml, 3.26 mmol). La temperatura interna se mantuvo a bajo de -68 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó agitar por 1 h.
10 Después se agregaron 1.1 equivalentes de n-BuLi (1.6 M en hexano, 0.204 ml, 3.26 mmol) mientras se mantuvo la temperatura interna abajo de -66 °C. Después se agitó por 2 h, la mezcla de reacción se calentó a -40 °C por 15 min; y después se enfrió a -78 °C. Después se agregó yoduro de
15 metilo (0.10 ml, 1.63 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una semana antes que la reacción se apague con NH₄Cl 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
20 con 5-35% EtOAc en hexano, proporcionó (R,R)-2-metil-N-(4-metil-3-fenilisotiazol-5-il)ciclopropancarboxamida.
Rendimiento: 16.4%. ER-EM: 273.2 (m+1).

Ejemplo 5, Q = 4-Fluorofenilo, usando el
25 procedimiento (C) - acoplado con un compuesto de fórmula VI,

X=Br:

Un procedimiento similar al del Ejemplo 3, usando (R,R)-N-[4-bromo-3-(4-fluorofenil)isotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida, proporcionó (R,R)-N-[3-(4-fluorofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. ER-EM: 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-metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 307.0 (m+1).

Usando el cloruro del ácido:

A una solución de ácido (R,R)-2-metilciclopropancarboxílico (7.65 ml, 7.83 g, 1.00 equiv) en diclorometano (grado CLAR, 39.2 ml, 5 ml/g de ácido), se agregó dimetilformamida (30 µl, 390 µmol, 0.005 mol/mol ácido), seguido por la adición lenta de cloruro de oxalilo (6.85 ml, 77.4 mmol, 0.99 mol/mol ácido) a 0 °C (baño hielo-agua) bajo atmósfera de nitrógeno. Se removió el baño de hielo después de 30 minutos, y se calentó a 40°C por 30 minutos. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y directamente se usó en la siguiente etapa sin cualquier 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 moles/mol amina), y diclorometano (75.9 ml para proporcionar un 1 M de la amina) en un matraz de fondo redondo de 500 ml (fijado con manto de nitrógeno, barra agitadora y baño enfriante), se agregó la
 5 solución preformada anterior de cloruro (R,R)-2-metilciclopropancarbonilo (1.00 equiv; 75.9 mmol). Se agitó por 30 min; después se removi6 el ba6o de hielo y se agitó por 3 horas. La mezcla de reacci6n se concentr6 bajo vacio y se diluy6 con acetato de etilo. Se lav6 2 veces con
 10 HCl diluido y 2 veces con NaHCO₃ acuoso, se sec6 (K₂CO₃), se filtr6, y se evapor6 a sequedad. Se cristaliz6 a partir de hexano y acetato de etilo para proporcionar un s6lido blanco, y se colect6 un segundo cultivo repitiendo la cristalizaci6n para proporcionar (R,R)-N-[3-(4-clorofenil)-4-metilisotiazol-
 15 5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. Rendimiento: 92.2%. CLEM: 307.0 (m+1). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300MHz) 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).

20 Ejemplo 7, Q = 4-Bromofenilo, usando el procedimiento (A): (R,R)-N-[3-(4-bromofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 353.0 (m+1).

25 Ejemplo 8, Q = 3,4-Diclorofenilo, usando el

procedimiento (C) - acoplado con un compuesto de fórmula VI,
X=Br:

Un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando
(R,R)-N-[4-bromo-3-(3,4-diclorofenil)isotiazol-5-il]-2-
5 metilciclopropancarboxamida, proporcionó (R,R)-N-[3-(3,4-
diclorofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-
metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 341.0 (m+1).

Ejemplo 9, Q = 4-(Metiltio)fenilo, usando el
10 procedimiento (C) - acoplado 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-
metilciclopropancarboxamida, proporcionó
15 (R,R)-N-[3-[4-(metiltio)fenil]-4-metilisotiazol-5-il]-2-
metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 319 (m+1).

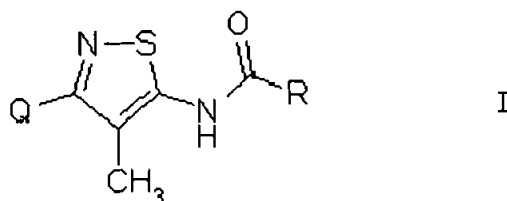
Ejemplo 10, Q = 4-(1,1-Difluoroetil)fenilo, usando el
procedimiento (C) - acoplado con un compuesto de fórmula VI,
20 X=Br:

Un procedimiento similar al del Ejemplo 2, usando
(R,R)-N-[4-bromo-3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]isotiazol-5-
il]-2-metilciclopropancarboxamida, proporcionó
(R,R)-N-[3-[4-(1,1-difluoroetil)fenil]-4-metilisotiazol-5-
25 il]-2-metilciclopropancarboxamida. ER-EM: m/e 337.3 (m+1).

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes.

5 1. Un compuesto de fórmula I,



10 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque

Q es un grupo fenilo de fórmula Q^A



15 en el cual, R¹ es metilo o etilo, y R³ es hidrógeno o fluoro; o

Q es un grupo fenilo de fórmula Q^B



en el cual,

25 R³ es hidrógeno o fluoro, y R⁴ es hidrógeno, fluoro,

cloro o bromo; o cada uno de R^3 y R^4 es cloro; o R^3 es hidrógeno y R^4 es metiltio o 1,1-difluoroetilo; y R-CO es (R,R)-trans-2-metilciclopropancarbonilo.

2. El compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 1, caracterizado porque Q es 4-metoxifenilo, 3-fluoro-4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-(metiltio)fenilo o 4-(1,1-difluoroetil)fenilo.

10 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Q es Q^A .

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque Q es Q^B .

15 5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque R^4 es cloro.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3-4 caracterizado porque R^3 es hidrógeno.

20 7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es (R,R)-N-[3-(4-clorofenil)-4-metilisotiazol-5-il]-2-metilciclopropancarboxamida, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

25 8. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de fórmula I, o una sal del

112
3
mismo farmacéuticamente aceptable, como se reivindica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, junto con un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 9. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

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

15 11. Uso de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se reivindica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de dolor.

20 12. Un método de tratamiento de dolor en un mamífero en necesidad del tratamiento, caracterizado porque comprende administrar al mamífero, una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como se reivindica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el dolor es dolor crónico.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un compuesto de carboxamida sustituida de fórmula I, o una sal del mismo
5 farmacéuticamente aceptable, como se define en la presente, una composición farmacéutica del mismo, y su uso en el tratamiento de dolor.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

ELI LILLY AND COMPANY
Attn. Jackson, Thomas E. ✓
P.O. Box 6288
Indianapolis IN 46206-6288
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

SEP 2 2008
ELI LILLY AND COMPANY
Patent Division

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

27/08/2008

Applicant's or agent's file reference

X-16819 ✓

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2007/070572 ✓

International filing date
(day/month/year)

07/06/2007 ✓

Applicant

ELI LILLY AND COMPANY

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90b/s.1 and 90b/s.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Birgit Hohmann

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference X-16819	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/070572	International filing date (day/month/year) 07/06/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 08/06/2006
Applicant ELI LILLY AND COMPANY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

SUBSTITUTED CARBOXAMIDES AS GROUP I METABOTROPIC RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/070572

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D275/03 A61K31/425 A61P25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/113534 A (SCHERING CORPORATION) 1 December 2005 (2005-12-01) claims 1-48	1-13
A	EP 0 129 407 A (ELI LILLY AND COMPANY) 27 December 1984 (1984-12-27) claims 1-10	1-13
A	WO 2006/033005 A (PFIZER PRODUCTS INC.) 30 March 2006 (2006-03-30) claims 1-15	1-13
A	EP 0 640 597 A (BASF AG) 1 March 1995 (1995-03-01) claims 1-11	1-13
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

8 document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 2008

Date of mailing of the international search report

27/08/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Herz, Claus

128

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/070572

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	WO 95/12587 A (H. LUNDBECK A/S) 11 May 1995 (1995-05-11) claims 1-11	1-13
A	----- J. GOERDELER, H. W. POHLAND: "Darstellung und Oxidation einiger beta-Amino-thiocrotonamide" CHEMISCHE BERICHTE, vol. 94, 1961, pages 2950-2959, XP002492021 page 2957	1-13
A	----- J. GOERDELER, H. W. POHLAND: "5-Amino-isothiazole" ANGEW. CHEM., vol. 72, no. 2, 1960, pages 77-77, XP002492022 table 1 -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/070572

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005113534	A	01-12-2005	AU 2005245399 A1	01-12-2005
			CA 2565519 A1	01-12-2005
			CN 1984899 A	20-06-2007
			EP 1745032 A2	24-01-2007
			JP 2007537272 T	20-12-2007
			KR 20070011475 A	24-01-2007
EP 0129407	A	27-12-1984	BR 8402998 A	28-05-1985
			DK 298884 A	21-12-1984
			GB 2141710 A	03-01-1985
			GR 82371 A1	13-12-1984
			HU 34111 A2	28-02-1985
			JP 60013772 A	24-01-1985
WO 2006033005	A	30-03-2006	BR PI0515571 A	29-07-2008
			CA 2581657 A1	30-03-2006
			EP 1794156 A2	13-06-2007
			JP 2008513434 T	01-05-2008
			US 2008076771 A1	27-03-2008
EP 0640597	A	01-03-1995	CA 2130620 A1	25-02-1995
			DE 4328425 A1	02-03-1995
			US 5538939 A	23-07-1996
WO 9512587	A	11-05-1995	AU 680062 B2	17-07-1997
			AU 8057994 A	23-05-1995
			CA 2175685 A1	11-05-1995
			CN 1136810 A	27-11-1996
			CZ 9601272 A3	11-09-1996
			EP 0726896 A1	21-08-1996
			FI 961872 A	03-05-1996
			HU 74692 A2	28-01-1997
			JP 9504531 T	06-05-1997
			NO 961783 A	25-06-1996
			NZ 275088 A	22-08-1997
			PL 314182 A1	02-09-1996
			RU 2138488 C1	27-09-1999
			SK 56496 A3	04-12-1996
			ZA 9408631 A	10-07-1995

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

27 NOV 2008

X16819

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220**FOR FURTHER ACTION**
See paragraph 2 belowInternational application No.
PCT/US2007/070572International filing date (day/month/year)
07.06.2007Priority date (day/month/year)
08.06.2006International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D275/03 A61K31/425 A61P25/04Applicant
ELI LILLY AND COMPANY

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1 (a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel +49 89 2399 - 0 Tx. 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinionsee form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Herz, Claus

Telephone No. +49 89 2399-8275



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/070572

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

132

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/070572

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 12,13

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12,13 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/070572

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-13</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/070572

1. Claims 12 and 13 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. Due to the specific nature of substituent R the compounds claimed are considered to be novel vis-à-vis the state of the art as represented by the documents cited in the International Search Report (ISER) (Article 33(2) PCT).

In view of the unexpected pharmacological activities exhibited by the claimed compounds and the substantial structural difference not being obvious to a person skilled in the art with regard to this state of the art their provision is considered to involve an inventive step (Article 33(3) PCT).

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRTENFRDE

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

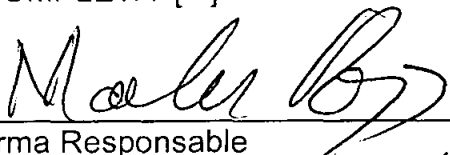
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha 24 nov / 08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia