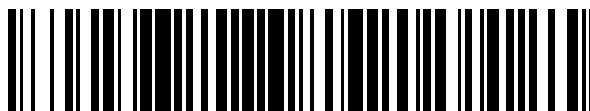


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 390 042**

51 Int. Cl.:
C07D 271/06 (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **10190591 .7**
96 Fecha de presentación: **14.10.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2295417**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2011**

54 Título: **Intermedios novedosos útiles para la preparación de compuestos de alfa-(N-sulfonamido)acetamida**

30 Prioridad:
31.10.2007 US 984118 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.11.2012

73 Titular/es:
BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543-4000, US

72 Inventor/es:
STARRETT; JR., JOHN E.;
GILLMAN, KEVIN W. y
OLSON, RICHARD E.

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 390 042 T3

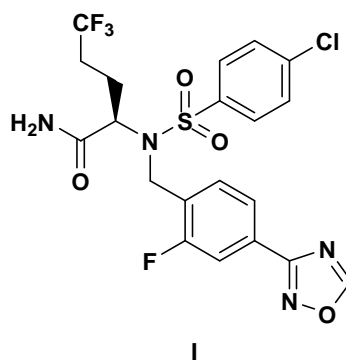
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

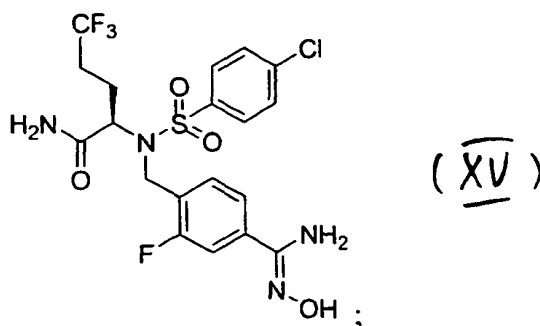
Intermedios novedosos útiles para la preparación de compuestos de alfa-(N-sulfonamido)acetamida

Descripción de la invención

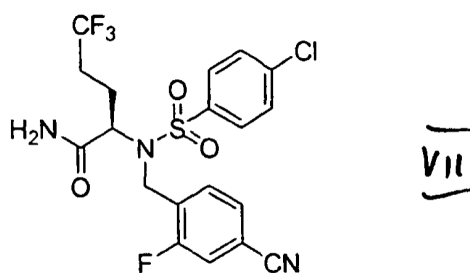
- 5 La presente invención se refiere a intermedios que son útiles para la preparación de (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida que tiene la Fórmula I. El último compuesto puede usarse para inhibir la producción de A β en pacientes que sufren o son susceptibles de sufrir la enfermedad de Alzheimer (AD) u otros trastornos asociados con el péptido β -amiloide.



Dichos intermedios se seleccionan de



10



Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida junto con un coadyuvante, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

- 15 La presente invención también divulga un procedimiento para el tratamiento, el alivio o el retraso de la aparición de trastornos asociados con el péptido β -amiloide, especialmente la enfermedad de Alzheimer, angiopatía amiloide cerebral, deterioro cognitivo leve y síndrome de Down, que comprende administrar conjuntamente con un coadyuvante, vehículo o diluyente convencional una cantidad terapéuticamente eficaz de (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida o un solvato o hidrato de la misma.
- 20

En otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida que comprende la etapa de hacer reaccionar (R)-2-(4-clorofenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida con 3-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol en un disolvente orgánico inerte en presencia de una base y preferiblemente una base

inorgánica tal como carbonato de cesio.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida que comprende las etapas de tratar la (R)-2-(4-cloro-N-(2-fluoro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)encil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida de fórmula XV con ortoformiato de trietilo en un disolvente orgánico inerte en presencia de un catalizador ácido.

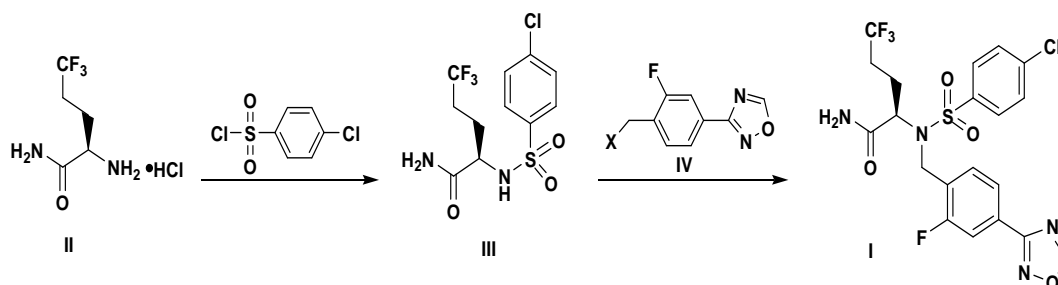
La presente invención proporciona además un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula XV que comprende la etapa de hacer reaccionar la (R)-2-(4-cloro-N-(2-fluoro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)encil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida con hidroxilamina.

Como el compuesto de la presente invención posee un átomo de carbono asimétrico, la presente invención incluye el racemato así como las formas enantiómeras individuales del compuesto de Fórmula I e intermedios quirales y racémicos tal como se describen en el presente documento. El uso de una designación simple tal como (R) o (S) se pretende que incluya mayoritariamente un estereoisómero. Las mezclas de isómeros se pueden separar en isómeros individuales de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo cristalización fraccionada, cromatografía de adsorción u otros procedimientos de separación adecuados. Los racematos resultantes se pueden separar en antipodas de la manera usual después de la introducción de agrupamientos formadores de sal adecuados, por ejemplo formando una mezcla de sales diastereoisómeras con agentes formadores de sal ópticamente activos, separando la mezcla en sales diastereoisómeras y convirtiendo las sales separadas en compuestos libres. Las formas enantiómeras se pueden separar también mediante fraccionamiento a través de columnas quirales de cromatografía líquida de alta presión.

Esquemas de reacción generales

El compuesto de la presente invención se puede preparar por una serie de rutas diferentes bien conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. El compuesto de Fórmula I se puede preparar mediante los procedimientos descritos en los Esquemas de Reacción 1-5. Las variaciones razonables de los procedimientos descritos, conjuntamente con procedimientos sintéticos que serían evidentes para un experto en la técnica, se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención.

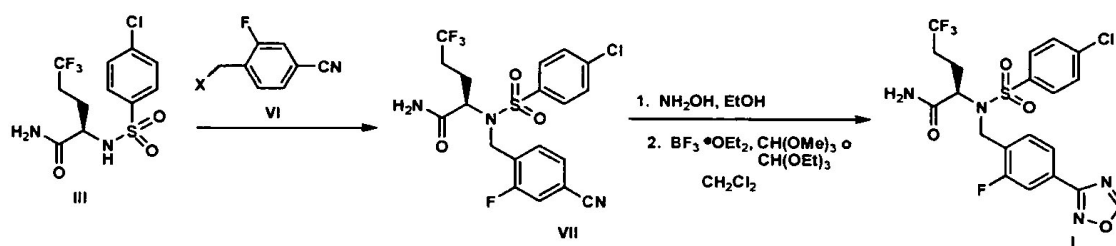
Esquema de reacción 1 – Procedimiento de referencia



En un procedimiento de preparación ilustrado en el Esquema de reacción 1, la (α -amino)acetamida de partida de Fórmula II que se usa en forma sustancialmente pura enantioméricamente se puede preparar mediante procedimientos de la bibliografía bien conocidos tales como usando el procedimiento de síntesis de Strecker asimétrico descrito en el Esquema de reacción 3 para la conversión de trifluorobutiraldehído a la (α -amino)acetamida de Fórmula II, o alternativamente a partir de (R)-5,5,5-trifluoronorvalina (véase; I. Ojima, J. Org. Chem. (1989) 54: 4511-4522) y el procedimiento descrito en el Esquema de reacción 4 seguido por los procedimientos generales para preparación de amida: R.C. Larock "Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Nueva York, 1989, páginas 972 – 976. La (α -amino)acetamida de Fórmula II se trata con una base adecuada y se sulfonila con cloruro de p-clorosulfonilo en un disolvente aprótico adecuado tal como CH_2Cl_2 a aproximadamente temperatura ambiente para proporcionar la (α -sulfonamido)acetamida de Fórmula III. Bases adecuadas incluyen trietilamida, diisopropilamina, piridina y similares.

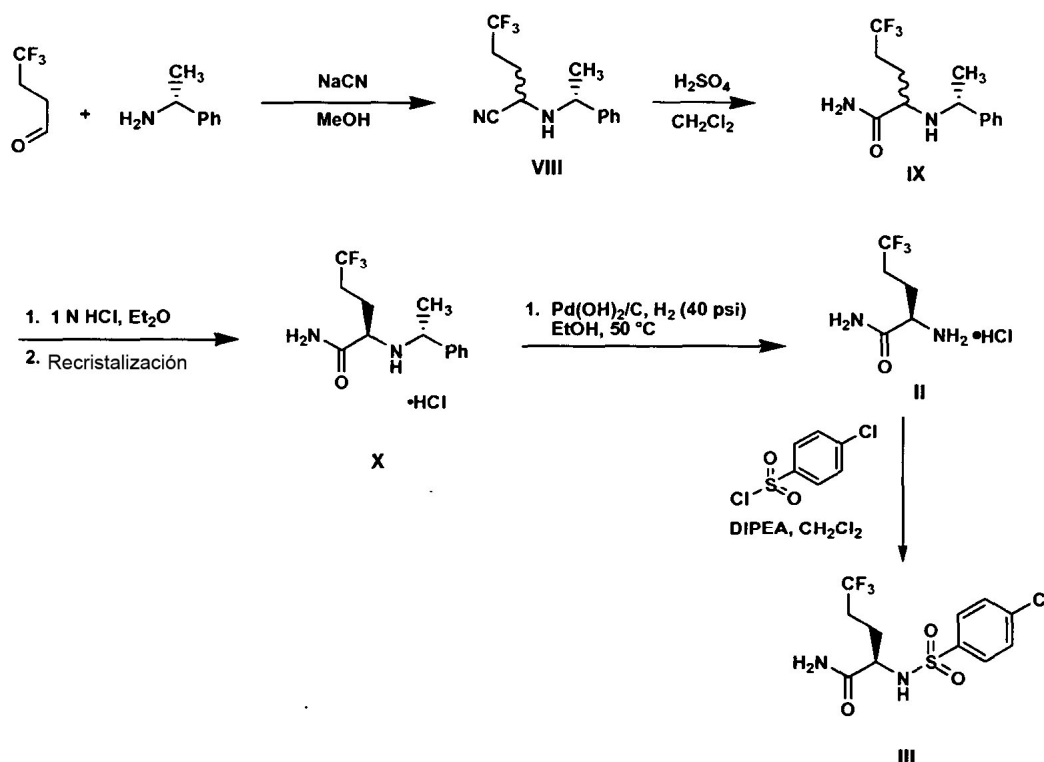
La conversión del compuesto de Fórmula III en la sulfonamida de Fórmula I se lleva a cabo en presencia de una base haciendo reaccionar la (α -sulfonamido)acetamida de Fórmula III con un agente alquilante de fluorobencil oxadiazol de Fórmula IV en un disolvente aprótico adecuado con o sin calentamiento. El fluorobencil oxadiazol de Fórmula IV se puede preparar fácilmente mediante procedimientos bien conocidos en la técnica en los que X es un grupo saliente y mediante el procedimiento descrito en el Esquema de reacción 6. Bases adecuadas para esta alquilación incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de potasio y carbonato de cesio. Los disolventes preferidos incluyen DMF y acetonitrilo. El intervalo de temperaturas para la reacción es típicamente de 20 °C a 100 °C.

Esquema de reacción 2



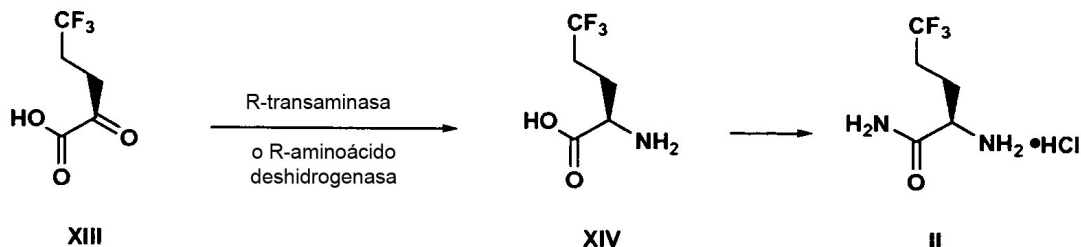
En otro procedimiento de preparación ilustrado en el Esquema de reacción 2, el compuesto 1,2,4-oxadiazol de Fórmula I se prepara alquilando el compuesto de Fórmula III con derivado de 2-ciano-4-fluorobencilo de Fórmula VI en el que X es un grupo saliente en presencia de una base en un disolvente adecuado para producir el nitrilo de Fórmula VII. El compuesto deseado de Fórmula I se prepara después a partir del compuesto de nitrilo de Fórmula VII usando procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica (ref.: Joule, J.A. y col., Heterocyclic Chemistry, 3^a ed., Chapman & Hall, Londres (1995) 452-456 y referencias citadas en lo mencionado). Por ejemplo, la reacción del nitrilo de Fórmula VII con hidroxilamina en un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol a temperaturas hasta reflujo proporciona un intermedio de amida oxima que se trata a continuación con ortoformiato de trietilo en presencia de una fuente ácida tal como ácido trifluoroacético o eterato de trifluoruro de boro en un disolvente orgánico inerte tal como CH₂Cl₂, acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares para proporcionar el 1,2,4-oxadiazol de Fórmula I.

Esquema de reacción 3



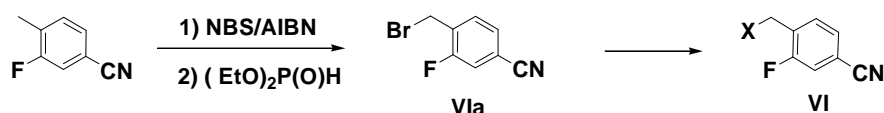
El Esquema de reacción 3 describe la preparación de (α -amino)acetamida de Fórmula II partiendo de trifluorobutiraldehído comercialmente disponible y (R)- α -metilbencilamina en condiciones de Strecker con ácido acético y fuente de cianuro tal como cianuro de sodio, cianuro de potasio o trimetilsiliciano en un disolvente adecuado tal como metanol para proporcionar el aminonitrilo de Fórmula VIII como una mezcla de diastereoisómeros. El trifluorobutiraldehído de partida se puede preparar también mediante oxidación de trifluorobutanol. La hidrólisis del nitrilo de Fórmula VIII a la amida correspondiente de Fórmula IX se lleva a cabo con ácido sulfúrico y neutralización de la reacción, seguido por acidificación y recristalización en un disolvente adecuado tal como metanol, isopropanol, acetato de etilo, éter metiltercbutílico, o mezclas de los mismos, proporcionando la amida de fórmula X en exceso diastereoisomérico de > 99 %. El grupo bencilo puede retirarse después mediante hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, tal como hidróxido de paladio o paladio en carbono dando el aminoácido de Fórmula II que se puede sulfonilar con cloruro de p-clorosulfonylo proporcionando la sulfonamida de Fórmula III.

Esquema de reacción 4



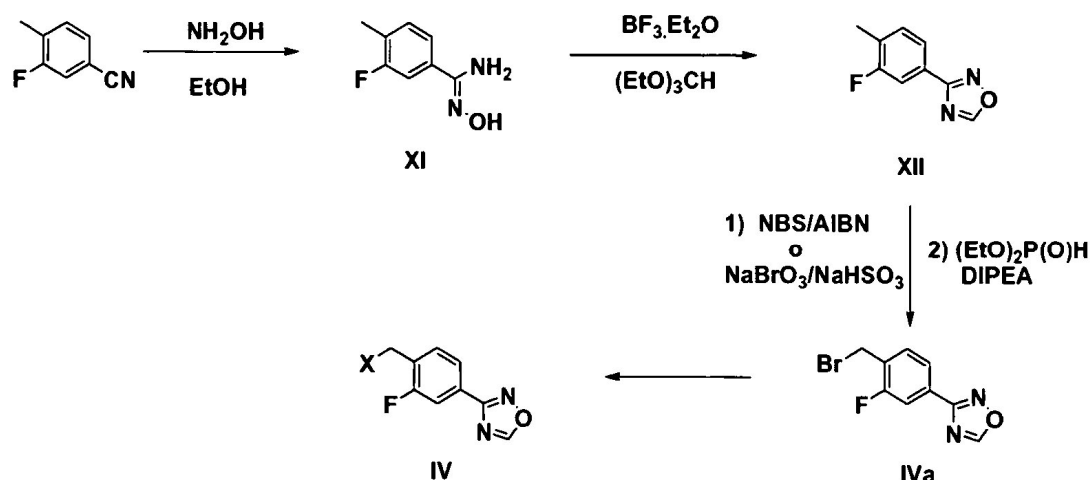
En otro procedimiento de preparación, la (α -amino)acetamida de Fórmula II puede producirse con estereoselectividad usando un proceso enzimático que empieza con ácido 5,5,5-trifluoro-2-oxopentanoico tal como se ilustra en el Esquema de reacción 4. La (*R*)-5,5,5-trifluoronorvalina de Fórmula XIV se puede preparar en forma sustancialmente enantioméricamente pura a partir del compuesto de Fórmula XIII usando enzima (*R*)-amino transferasa comercialmente disponible mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. En un procedimiento alternativo, el proceso enzimático se puede llevar a cabo usando la enzima (*R*)-aminoácido deshidrogenasa comercialmente disponible. Los procedimientos enzimáticos se llevan a cabo usando los procedimientos descritos más adelante y los procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica. La conversión de la (*R*)-5,5,5-trifluoronorvalina de Fórmula XIV en el compuesto de Fórmula II se puede llevar a cabo usando procedimientos generales para la preparación de amidas bien conocidos en la técnica.

Esquema de reacción 5



El bromuro bencilico de Fórmula VIa se puede preparar mediante bromación de 2-fluoro-4-cianotolueno comercialmente disponible con N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dicloroetano o tetracloruro de carbono, usando un iniciador tal como AIBN tal como se ilustra en el Esquema de reacción 5. Los procedimientos de bromación con alto rendimiento y, si se desea, el compuesto de Fórmula VIa se puede convertir fácilmente en el compuesto de Fórmula VI en el que X es un grupo saliente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Esquema de reacción 6



Como una alternativa al uso del compuesto de Fórmula VI en la secuencia lineal a la sulfonamida oxadiazol de Fórmula I descrita anteriormente en el Esquema de reacción 2, la preparación del compuesto de Fórmula IV para usar en la vía convergente representada en el Esquema de reacción 1 se muestra en el Esquema de reacción 6. El tratamiento de 2-fluoro-4-cianotolueno comercialmente disponible con hidroxilamina a temperatura ambiente en un disolvente alcohólico proporciona amida exima bruta de Fórmula XI, que se puede emplear directamente en la reacción subsiguiente. La ciclación de la amida oxima de Fórmula XI mediante tratamiento con eterato de trifluoruro de boro y ortoformiato de trietilo proporciona el oxadiazol de Fórmula XII con un rendimiento de más del 90 % en

dos etapas. Como una alternativa al uso de trifluoruro de boro, la ciclación se puede llevar a cabo limpiamente usando ácido trifluoroacético como fuente ácida. La bromación con N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como diclorometano, dicloroetano o tetracloruro de carbono usando un iniciador tal como AIBN proporciona el compuesto de monobromooxadiazol de Fórmula IVa. Si se desean evitar posibles mezclas de mono y dibromuros, la función toliolo del compuesto de Fórmula XI puede sobrebromarse deliberadamente con N-bromosuccinimida y AIBN para proporcionar el dibromuro correspondiente, que se puede reducir con dietilfosfito para proporcionar el monobromuro de Fórmula VIa con un rendimiento de más del 90 %. La dibromación y la reducción se pueden llevar a cabo en un recipiente sin aislamiento del dibromuro con un rendimiento general de más del 90 %. Alternativamente, el compuesto de Fórmula IVa se puede preparar también a partir del compuesto de Fórmula XII con bromato de sodio en exceso y bisulfito de sodio en un sistema disolvente de dos fases adecuado tal como acetato de etilo/agua, diclorometano/agua, acetato de butilo/agua, trifluorotolueno/agua y similares para proporcionar una mezcla de intermedios de mono- y dibromuro que se reducen in situ con fosfato de dietilo/diisopropilamina para proporcionar el monobromuro de Fórmula IVa. Si se desea, el compuesto de Fórmula IVa puede convertirse fácilmente en el compuesto de Fórmula IV en el que X es un grupo saliente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

Los siguientes ejemplos se dan a modo de ilustración y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ningún modo en la medida en que son posibles variaciones de la invención dentro del espíritu de la invención.

Los compuestos de la presente solicitud se pueden preparar usando una serie de rutas diferentes bien conocidas por un experto en la técnica de síntesis orgánica. Los compuestos de la presente solicitud se pueden sintetizar usando los procedimientos descritos más adelante, conjuntamente con procedimientos de síntesis en la técnica de química orgánica sintética, o variaciones en ella según se aprecian por los expertos en la técnica. Los procedimientos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los descritos más adelante. Todas las referencias citadas en el presente documento se incorporan por la presente en su totalidad en el presente documento mediante referencia.

Los compuestos se pueden preparar usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se llevan a cabo en disolventes apropiados para los reactivos y materiales usados y son adecuadas para las transformaciones que se llevan a cabo. Además, en la descripción de los procedimientos de síntesis descritos más adelante, se entiende que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección de disolvente, temperatura de reacción, duración del experimento y procedimientos de ensayo, se eligen para que sean las condiciones estándar para esa reacción, que deberían ser reconocidas fácilmente por cualquier experto en la técnica. Se entiende por parte de un experto en la técnica de la síntesis orgánica que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestos. Tales restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente patentes para alguien experto en la técnica y se deben usar después procedimientos alternativos.

35 Descripción de las realizaciones específicas

En los siguientes ejemplos, todas las temperaturas se dan en grados centígrados. Los puntos de fusión se registraron en un aparato de punto de fusión capilar Thomas Scientific Unimelt y no están corregidos. Los espectros de resonancia magnética de protones (RMN de ^1H) se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300, un espectrómetro Bruker Avance 400, o un espectrómetro Bruker Avance 500. Todos los espectros se determinaron en los disolventes indicados y las desviaciones químicas se comunicaron en unidades δ a campo más bajo a partir del patrón interno tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento interprotónicas se comunican en hertzios (Hz). Los patrones de multiplicidad se designan como sigue: s, singlete; d, doblete; t, triplete; c, cuádruplete; m, múltiplete; a, pico ancho; dd, doblete de dobletes; da, doblete ancho; dt, doblete de tripletes; sa, singlete ancho; dc, doblete de cuádruplete. Se determinaron los espectros de infrarrojos (IR) usando película de bromuro de potasio (KBr) o de cloruro de sodio en un espectrómetro Jasco FT/IR-410 o un Perkin Elmer 2000 FT-IR de 4000 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , calibrado a una absorción de 1601 cm^{-1} de una película de poliestireno y se comunicaron en centímetros recíprocos (cm^{-1}). Se determinaron rotaciones ópticas $[\alpha]_D$ en un polarímetro Rudolph Scientific Autopol IV en los disolventes indicados; las concentraciones se dieron en mg/ml. Los espectros de masas (EM) de resolución baja y el peso molecular aparente (MH^+) o $(\text{M}-\text{H})^+$ se determinaron en un Finnegan SSQ7000. Los espectros de masas de resolución alta se determinaron en un Finnegan MAT900. La cromatografía líquida (CL)/espectros de masas se llevó a cabo en un Shimadzu LC acoplado a un Water Micromass ZQ.

Se usan las siguientes abreviaturas: DMF (dimetilformamida); THF (tetrahidrofurano); DMSO (dimetilsulfóxido), Leu (leucina); TFA (ácido trifluoroacético); MTBE (metil-terc-butiléter); DAST [trifluoruro de (dietilamino)azufre], HPLC (cromatografía líquida de alta presión); t.a. (temperatura ambiente); aq. (acuoso); PA (porcentaje de área).

55 Preparación A

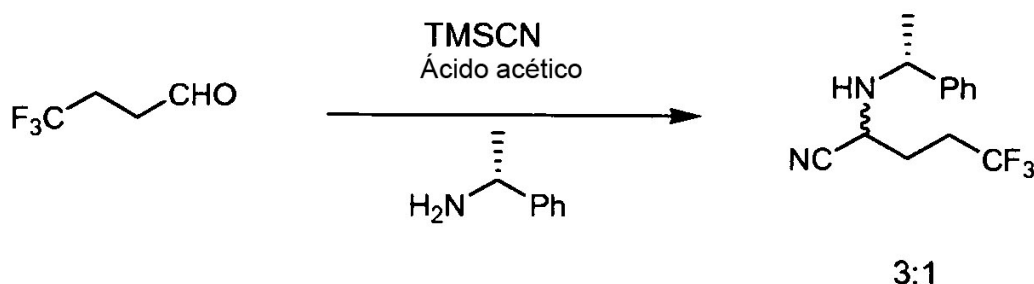
Clorhidrato de (R)-2-amino-5,5,5-trifluoropentanamida

Etapas A. 4,4,4-Trifluorobutanal



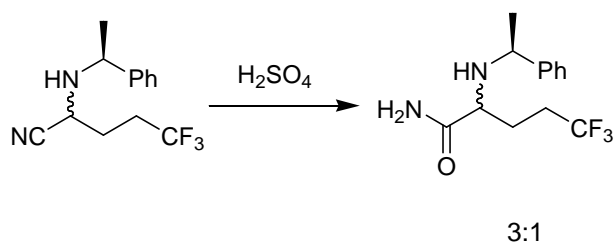
Se cargó diclorometano (4,2 l) dentro de un matraz de fondo redondo de cuatro bocas de 20 litros, equipado con agitación mecánica y baño de enfriamiento. La agitación se inició y la mezcla de reacción se enfrió a 0 a -2 °C. Se cargó 4, 4, 4-trifluorobutanol (750,0 g) y la mezcla de reacción se enfrió adicionalmente a -5 a -8 °C. Se añadió TEMPO; (2, 2, 6, 6-tetrametil-1- piperidiniloxi, radical libre) (9,15 g) manteniendo mientras la temperatura entre -5 a -8 °C. Se añadió una solución de bromuro de potasio (60 g en 1,17 l de agua) a la solución anterior y la temperatura se mantuvo a -5 a -8 °C. Una solución acuosa de NaOCl (8,8 l, 6-7 % en peso, tamponada a pH = 8,5 usando bicarbonato de sodio) se añadió a la mezcla de reacción (advertencia: exotérmico) manteniendo mientras la temperatura de la mezcla de reacción a -5 °C. De forma similar, el peryodato de sodio (NaIO₄) puede sustituirse por NaOCl como el agente oxidante. Después de completar la adición, la fase de diclorometano se separó y la fase acuosa se lavó con diclorometano (1 x 750 ml). Las fases de diclorometano se combinaron y secaron usando sulfato de sodio anhidro. El agente secante se filtró, y la concentración de la solución de 4,4,4-trifluorobutanol se determinó mediante RMN de ¹H (CDCl₃) (400 MHz) δ 2,30–2,50 (m, 2H, CH₂-CF₃), 2,70–2,80 (m, 2H, CH₂-CHO), 9,8 (s, 1H, CHO).

15 **Etapa B. 5,5,5-Trifluoro-2-(1-feniletilamino)pentanonitrilo (mezcla de diastereómeros)**

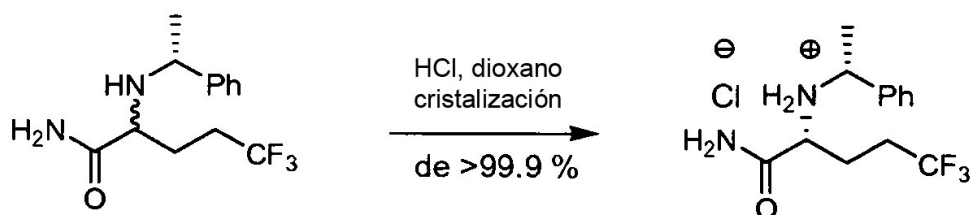


Se cargó R-α-metilbencilamina (528,5 g) dentro de un recipiente adecuado equipado con agitación mecánica, baño de enfriamiento y mantenido bajo una capa de nitrógeno. Se cargó solución de 4,4,4-trifluorobutiraldehído (a partir de la Etapa A, 550 g), seguido por metanol (3,3 l). La mezcla de reacción se enfrió después a aproximadamente 0 a -3 °C. El ácido acético (glacial, 260 ml) se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura alrededor de 0 °C seguido por cianuro de trimetilsililo (581 ml) durante un periodo de 15 minutos. De forma similar, el cianuro de sodio (NaCN) o el cianuro de potasio se podrían usar como fuente de cianuro. La mezcla de reacción se calentó a 25 a 27 °C y se agitó durante toda una noche. La finalización de la reacción se determinó mediante TLC. Se cargó agua helada (10,0 l) en la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (1 x 10,0 l). La fase de diclorometano se lavó con agua (2 x 10,0 l) seguida por salmuera (1 x 5,0 l). La fase de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida proporcionando el aminonitrilo del título (mezcla de diastereómeros) como un líquido viscoso, 90 % de rendimiento promedio. RMN de ¹H (CDCl₃) (400 MHz) δ 1,42 (d m, 5H), 2,15 y 2,35 (dos m, 1H cada uno), 3,10–3,20 (m, 1H), 4,10–4,15 (m, 1H), 7,10–7,35 (m, 6H).

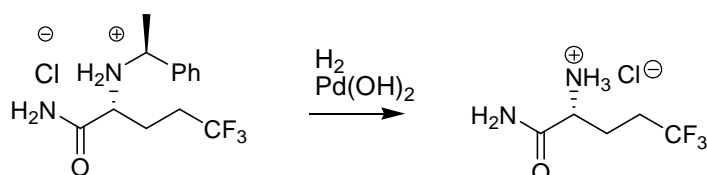
30 **Etapa C. 5,5,5-Trifluoro-2-(1-feniletilamino)pentanamida (mezcla de diastereómeros)**



Se disolvió 5,5,5-trifluoro-2-(1-feniletilamino)pentanonitrilo (mezcla en bruto de diastereoisómeros de la Etapa B, 1,10 kg) en diclorometano (5,5 l) en un recipiente adecuado equipado con agitación mecánica, baño de hielo para enfriar y se mantuvo bajo una capa de nitrógeno. La agitación se inició y la mezcla de reacción se enfrió a 0 a -5 °C. Se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (1,75 l) durante un periodo de 1 hora dentro de la mezcla anterior, manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C; se obtuvo una solución transparente después de que se completó la reacción. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó a 25 a 27 °C y se agitó durante toda una noche (12-14 h). La finalización de la reacción se determinó mediante HPLC. La mezcla de reacción se vertió lentamente sobre hielo picado (~ 15,0 kg) y se neutralizó con amoníaco acuoso (~25 % en volumen). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (2 x 3,0 l). La fase de diclorometano combinada se lavó con agua (1 x 12,0 l) seguida por salmuera (1 x 3,0 l). La fase orgánica rica en producto se secó sobre sulfato de sodio acuoso y se concentró a presión reducida proporcionando 0,85 kg (72,0 %) del compuesto del título en bruto. RMN de ¹H (CDCl₃) (400 MHz) (mezcla de diastereómeros) δ 1,36 (d y m, 4H, CH₃ (J = 8,0 Hz y 1H de CH₂), 1,90 (m, 1H de CH₂), 2,15 y 2,35 (dos m, 1H cada uno de CH₂-CF₃), 2,80–2,90 (m, 1H, CH-fenilo), 3,60–3,70 (m, 1H, -(CONH₂)CH(NH)), 5,90 y 6,45 (1H cada una de CONH₂ con picos menores para otro diastereómero), 7,20–7,40 (m, 6H, Ar + NH).

Etapa D. Clorhidrato de (R)-5,5,5-trifluoro-2-((R)-1-feniletilamino)pentanamida

Se cargó 5,5,5-trifluoro-2-(1-feniletilamino)pentanamida (mezcla de diastereómeros) (850 g) dentro de un recipiente adecuado equipado con agitación mecánica y baño de enfriamiento. Se cargaron metanol (2,55 l), acetato de etilo (1,7 l) y agua (1,06 l) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 a 5 °C. Se añadió gota a gota una solución de HCl en dioxano (4,5 M, 1,72 l) durante un periodo de 30 a 45 minutos. De forma similar, podrían usarse mezclas de isopropanol y éter metiltercbutílico como disolvente y HCl acuoso o concentrado podría usarse como la fuente de HCl. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó después a 25 a 27 °C y se agitó durante 2 horas. La finalización de la reacción se determinó mediante TLC. El sólido que precipitó se filtró y la torta se lavó con un disolvente adecuado, tal como acetato de etilo (1,8 l) seguido por éter de petróleo (2,5 l) o una mezcla de isopropanol y éter metiltercbutílico. El sólido se dejó secar a temperatura ambiente en una bandeja abierta, dando la amida de R-amino del título (480 g, rendimiento del 50 %, exceso diastereomérico = 99,9 %) RMN de ¹H (CDCl₃) (400 MHz) δ 1,73 (d, 3H, CH₃, J = 8,0 Hz), 2,08–2,09 (m, 2H de CH₂), 2,20–2,40 (m, 2H, CH₂-CF₃), 3,50–3,55 (m, 1H, CH-fenilo), 4,40–4,41 (m, 1H, -(CONH₂)CH(NH)), 7,48–7,53 (sa, 5H, Ar).

Etapa E. Clorhidrato de (R)-2-amino-5,5,5-trifluoropentanamida

A un recipiente a presión adecuado, se cargó clorhidrato de (R)-5,5,5-trifluoro-2-((R)-1-feniletilamino)pentanamida (1,50 kg) junto con metanol (15,0 l). Esto se siguió con la adición de agua (701,0 ml) seguida por hidróxido de paladio al 20 % en carbono (225 g). De forma similar, se podría usar paladio en carbono (Pd/C) como el catalizador de hidrogenación. El recipiente se purgó con nitrógeno tres veces, y después el gas de hidrógeno se presurizó dentro del recipiente (3-4 kg/cm²) a 60 °C. La reacción se siguió para determinar la finalización mediante HPLC. Tras la finalización, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 30-35 °C y se filtró a través de un lecho de Celite, después se lavó con metanol. El filtrado se concentró después a presión reducida. Después de concentración completa, la mezcla de reacción restante se trató con diclorometano (2,5 l por lavado), se filtró y se secó a vacío a 45 °C durante 12 horas, dando el compuesto del título (915 g, 91,0 %; Pureza = 97 %). RNM ¹H (DMSO-d₆) (400 MHz) δ 2,00 (m, 2H, CH₂), 2,30–2,40 (m, 2H de CH₂-CF₃), 3,85–3,88 (m, 1H, -(CONH₂)CH(NH)), 7,64 y 8,11 (sa, 1H, cada uno de CONH₂), 8,44 (sa, 3H, NH₃⁺). RMN de ¹³C (DMSO-d₆) (100,0 MHz) δ 169,57, 131,20, 128,45, 125,71, 122,97, 50,91, 29,46, 29,18, 28,89, 28,61, 23,56, 23,53.

Preparación B**(R)-5,5,5-Trifluoronorvalina****Procedimiento A. R-transaminasa (transaminasas de Biocatalytics y de BMS)**

Una solución que contenía ácido 5,5,5-trifluoro-2-oxopentanoico (100 mg, 0,588 mmol), R,S-alanina (200 mg, 2,244 mmol), y fosfato de piridoxal 0,02 mM, en tampón fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,5, se incubó con enzima R-transaminasa AT-103 de Biocatalytics (5 mg, 44 unidades) o R-transaminasa clonada a partir de *Bacillus thuringiensis* SC16569 (0,5 ml, 10 unidades, transaminasa BMS) a 30 °C en un volumen total de 5 ml en tubos de 15 ml durante 44 horas. Se obtuvieron rendimientos de reacción de ácido (R)-2-amino-5,5,5-trifluoropentanoico del 49 % y del 48 % con transaminasas AT-103 y de BMS, respectivamente. E.e. fue el 100 % en ambos casos.

Los rendimientos se incrementaron añadiendo enzimas auxiliares para reducir piruvato a lactato. La lactato deshidrogenasa requiere NADH como un cofactor. El NADH se regeneró usando formiato deshidrogenasa. Una solución que contiene ácido 5,5,5-trifluoro-2-oxopentanoico (100 mg, 0,588 mmol), D,L-alanina (200 mg, 2,244 mmol), fosfato de piridoxal 0,02 mM, formiato de sodio (68 mg, 1 mmol), NAD (3,31 mg, 5 μmoles) L-lactato deshidrogenasa clonada a partir de músculo de conejo (Biocatalytics LDH-103, 0,107 mg, 15 unidades), y formiato deshidrogenasa (0,5 ml, 15 unidades clonadas a partir de *Pichia pastoris* y expresadas en *Escherichia coli*) en tampón fosfato potásico 0,1 M, pH 7,5, se incubó con R-transaminasa AT-103 a partir de Biocatalytics (5 mg, 44 unidades) o R-transaminasa clonada a partir de *Bacillus thuringiensis* SC16569 (0,5 ml, 10 unidades) a 30 °C en un volumen total de 5 ml en tubos de 15 ml. Se obtuvieron rendimientos de reacción de ácido (R)-5,5,5-trifluoro-2-aminopentanoico del 94 % y del 91 % con transaminasas AT-103 y de BMS, respectivamente. E.e. fue del 100 % en ambos casos.

Procedimiento B. (R)-Aminoácido deshidrogenasa (de Biocatalytics y de BMS)

Procedimiento 1: se cargaron ácido 5,5,5-trifluoro-2-oxopentanoico (500 mg, 2,94 moles), NH₄Cl (64,19 mg, 1,2 moles), glucosa (86,4 mg, 0,479 moles) y agua (975 ml) a un reactor con camisa de 2 l. Se añadió NaOH (36 ml de 10 N) y la mezcla se agitó con un imán a 30 °C resolviendo los sólidos. El pH era aproximadamente 7. Se añadió Na₂CO₃ (12,72 g, 0,12 moles) que lleva el pH a aproximadamente 8,5. Se añadieron después en este orden NADP (458 mg, 0,60 mmoles), glucosa deshidrogenasa (33,7 mg, 5277 unidades de Amano Enzyme Company) y R-aminoácidos deshidrogenasa (600 mg de D-AADH-102, de Biocatalytics). La mezcla de reacción se llevó a pH 9 mediante adición gota a gota de NaOH 10 N. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C y se mantuvo a pH 9,00 mediante adición de NaOH 5 N desde un pH establecido. Después de 21 horas el rendimiento de la solución de (R)-5,5,5-trifluoro-2-aminopentanoico fue 51,1 g, rendimiento del 84,7 %, e.e. del 100 %.

Procedimiento 2: se cargaron ácido 5,5,5-trifluoro-2-oxopentanoico (60,00 mg, 0,353 moles), NH₄Cl (64,19 mg, 1,2 moles), glucosa (86,4 mg, 0,479 moles) y agua (975 ml) a un reactor con camisa de 2 l. Se añadió NaOH (36 ml de 10 N) y la mezcla se agitó con un imán a 30 °C resolviendo los sólidos. El pH era aproximadamente 7. Se añadió Na₂CO₃ (12,72 g, 0,12 moles) que lleva el pH a aproximadamente 8,5. Se añadieron después en este orden NADP (458 mg, 0,60 mmoles), glucosa deshidrogenasa (33,7 mg, 5277 unidades de Amano Enzyme Company) y D-aminoácidos deshidrogenasa (50 ml de extracto conteniendo 1500 unidades, enzima de BMS). La mezcla de reacción se llevó a pH 9 mediante adición gota a gota de NaOH 10 N. La mezcla de reacción se agitó a 30 °C y se mantuvo a pH 9,00 mediante adición de NaOH 5 N desde un pH establecido. Después de 15 horas el rendimiento de la solución de (R)-5,5,5-trifluoro-2-aminopentanoico fue 51,04 g, rendimiento del 84,6 %, e.e. del 99,1 %.

Preparación C**4-(Bromometil)-3-fluorobenzonitrilo****Procedimiento A. Bromación con NBS/AIBN**

Se cargó 1,2-dicloroetano (151 kg) a un reactor de 200 l junto con 4-ciano-2-fluorotolueno (24 kg) y AIBN (2 kg). La mezcla se calentó a 70~74 °C. Una vez la temperatura del lote alcanzó 70 °C, se añadió N-bromosuccinimida (47,4 kg) por partes a la velocidad de 12 kg/h, manteniendo la temperatura a 70~74 °C (es importante controlar la velocidad de reacción para evitar una reacción exotérmica). La mezcla se muestreó por medio de detección de CG después de que se añadieron 24 kg de N-bromosuccinimida, y la reacción se calentó a 70-74 °C hasta que se observó la reacción completa. La mezcla se enfrió a 0-5 °C y se dejó reposar durante 2 horas adicionales. La mezcla se filtró, y la torta se lavó con MTBE (24 kg). El filtrado se lavó con agua (3 x 65 kg). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio (10,3 kg) durante 6 horas, se filtró y la torta se lavó con MTBE (24 kg). La solución se evaporó a presión reducida, y se añadió etanol (12 kg) y la mezcla se calentó a 40-45 °C, después se enfrió lentamente a 0-5 °C agitando mientras hasta cristalizar. La mezcla se filtró y la torta se lavó con etanol frío (5 kg). El sólido en bruto se recristalizó en éter de petróleo, se filtró y se lavó con éter de petróleo (10 kg), dando el compuesto del título 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo como un sólido blanquecino (21 kg, rendimiento del 55 %). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 4,46-4,50 (m, 2 H) 7,36 (dd, J = 8,85, 1,32 Hz, 1H) 7,44 (dd, J = 7,91, 1,32 Hz, 1H) 7,52 (dd, J = 7,91, 7,16 Hz, 1H). RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 23,65 (d, J = 4,60 Hz, 1C) 113,76 (d, J = 9,77 Hz, 1C) 117,09 (d, J = 2,87 Hz, 1C) 119,44 (d, J = 24,71 Hz, 1C) 128,44 (d, J = 4,02 Hz, 1C) 130,66-130,81 (s, 1C) 130,81-131,06 (s, 1C) 132,18 (d, J = 3,45 Hz, 1C) 159,86 (d, J = 254,03 Hz, 1C). IR: (KBr) 3088, 3077, 3040, 2982, 2250, 1571, 1508, 1439, 1248 cm⁻¹.

Análisis calculado para C₈H₅BrFN: Calc: C, 44,89; H, 2,35; N, 6,54; F, 8,88; Hallado: C, 44,94; H, 2,73; N, 6,56; F, 8,73

Procedimiento B. Bromación con bromato de sodio

A un reactor adecuado de 200 l se añadió diclorometano (40 l) y 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (4 kg, 18,7 mol) seguido por una solución de bromato de sodio en agua (13,45 kg, 89,1 mol disuelta en 53,6 l de agua). La mezcla de reacción se enfrió a 0-5 °C. Se añadió una solución de bisulfito de sodio (9,25 kg disueltos en 42 l de agua) durante un periodo de 2-3 horas manteniendo mientras una temperatura de lote de 10-20 °C (la reacción es exotérmica). Después de que la adición se completó, se proyectó una lámpara de 200 W en el reactor y la temperatura del lote se incrementó a 25-30 °C. La luz y la temperatura se continuaron hasta que el producto fue 70-75 % mediante HPLC. La luz se retiró, la agitación se detuvo y la reacción se dejó asentarse durante 15 minutos. La fase orgánica se retiró y la fase acuosa restante se extrajo con diclorometano dos veces. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron cuatro veces con solución de tiosulfato de sodio al 10 %. La fase orgánica se lavó después con salmuera (10 l) y se secó sobre sulfato sódico. La fase orgánica se concentró y después se añadió éter de petróleo y se destiló hasta sequedad dos veces para eliminar todo el diclorometano. Se añadió éter de petróleo (3 l) y la

suspensión se enfrió a 5-10 °C durante 1 hora. La suspensión se filtró y se lavó con éter de petróleo frío. El producto se secó en un horno a vacío a 40-45 °C dando el compuesto del título (3,2 kg, rendimiento al 50,4 %) como un sólido blanquecino.

5 **Procedimiento representativo para recuperación del compuesto del título a partir de las aguas madres:** La masa en bruto (~36 % 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo y ~59 % gem-dibromuro) obtenida a partir de concentración de aguas madres (300 g) y dos equivalentes de diisopropiletilamina (basada en gem-dibromuro) se disolvió en acetonitrilo (3 l) y agua (50 ml). La reacción se enfrió a 0-5 °C y se añadió fosfito de dietilo (169 g, 1,22 mol) durante 30 minutos (la adición fue exotérmica). La reacción se agitó durante 60-90 minutos a 0-5 °C y se siguió mediante TLC. Cuando ya no había dibromuro presente mediante TLC, se añadió agua (3,3 l) y la suspensión resultante se filtró. La torta del filtro se lavó con agua y se secó en un horno a vacío (hasta que el contenido de humedad fue <1 %) dando 202 g (98 PA mediante HPLC) de compuesto del título adicional.

Preparación D

Preparación de 3-fluoro-N'-hidroxi-4-metilbencimidamida

15 A un recipiente adecuado equipado con agitador mecánico con atmósfera de N₂ se cargaron 202,0 g de 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo seguidos por 1,0 l de etanol. Se añadió hidroxilamina (144 ml de solución al 50 % en agua) por medio de embudo de adición durante 20 minutos. La mezcla se agitó durante toda una noche a temperatura ambiente. El análisis de HPLC mostró que la relación estaba completa (no quedaba nada del material de partida). Se añadió agua (3,0 l) gota a gota a la solución amarillo pálido durante 1 hora dando una suspensión espesa. La suspensión se enfrió en un baño de hielo a 2 °C durante 1,5 horas, se filtró y se secó a vacío a 35 °C durante 22 horas dando el compuesto del título (230,3 g, 91,6 %) como un sólido blanco. RMN de ¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 7,30 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,28 (s, 3H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 500 MHz) δ 162,15, 160,19, 151,58, 131,82, 131,76, 131,66, 131,62, 127,01, 126,87, 121,06, 112,69, 112,51, 14,48; RMN de ¹⁹F (CDCl₃, 500 MHz) δ -116,35, -116,37, -116,39. CL-EM M+H 169,19

Preparación E

25 **Preparación de 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol**

Procedimiento A. Trifluoruro de boro

30 Se suspendieron amida oxima 3-fluoro-N'-hidroxi-4-metilbenzimidamida en bruto (118,6 g) y ortoformiato de trietilo (292 ml, 260 g, 1,76 mol) en diclorometano (800 ml) y se añadió trifluoruro de boro eterato de dietilo (14,8 ml, 16,6 g, 0,12 mol) a temperatura ambiente. La solución amarilla resultante se calentó a 45 °C durante 1 hora y se mantuvo a temperatura ambiente durante 16 horas, lo que proporciona una conversión del 60 % mediante HPLC. La solución se calentó a 45 °C durante 2,5 horas que llevaron a la conversión al ~ 1 % de material de partida residual. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla HCl 1N (600 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a 25 °C a presión reducida proporcionando un sólido blanco. Secar bajo alto vacío durante 16 horas proporcionó el compuesto del título (102,3 g, rendimiento del 98 % durante dos etapas).

Procedimiento B. Ácido trifluoroacético

40 Un recipiente adecuado equipado con un agitador mecánico con una atmósfera de N₂ se cargó con 3-fluoro-N'-hidroxi-4-metilbenzimidamida (302,52 g, 1,79 mol), ortoformiato de trietilo (382,5 ml, 341,1 g, 2,3 mol) y acetonitrilo (1512 ml). La mezcla de reacción se calentó a 45 °C y se añadió ácido trifluoroacético (6,72 ml, 10,08 g, 87,6 mmol) a esta temperatura. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante unos 90 minutos adicionales, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (3 l) gota a gota durante un periodo de 60 minutos. La suspensión se enfrió a 4 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. El sólido se filtró y se secó al vacío a 50 °C durante 12 horas dando 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol como un sólido blanco (306 g, 95,6 %). HPLC indicó pureza química al 99,8 %. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,67 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,23 (t, J = 8 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) δ 166,9447, 164,7258, 162,5473, 160,1066, 132,0480, 132,0077, 128,5987, 122,9910, 122,9507, 114,2568, 114,0147, 14,6902. RMN de ¹⁹F (CDCl₃, 400 MHz) δ -115,94, -115,96.

Análisis Calculado. para C₉H₇N₂O: C, 60,67; H, 3,96; N, 15,72. Hallado: C, 60,54; H, 3,78; N, 15,69

Preparación F

Preparación de 3-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol

50 **Procedimiento A. Bromación etapa a etapa**

55 A una mezcla en agitación de 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol (5,34 g, 30 mmol), CCl₄ (50 ml) y NBS (11,7 g, 66 mmol) se añadió AIBN (246 mg, 1,5 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas bajo nitrógeno, se enfrió a temperatura ambiente, y se añadieron 50 ml de solución de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se separó y la fase acuosa restante se extrajo con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en un rotoevaporador dando 3-(4-(dibromometil)-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol, (9,34 g, 93 %) como un sólido blanco que se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. Se cargó un matraz de fondo redondo de 200 ml con 3-(4-(dibromometil)-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (8,37 g, 25 mmol) y THF (60 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota diisopropiletilamina (3,48 g, 27 mmol) durante 15 minutos, seguido por fosfito de dietilo (3,7 g, 26,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos y se desactivó con 40 ml de agua. La fase acuosa se extrajo con éter (2 x 80 ml). La fase orgánica combinada se lavó con 20 ml de NH₄Cl saturado acuoso y 20 ml de solución de cloruro de sodio saturada. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en un evaporador rotatorio dando un sólido

en bruto que se purificó usando una almohadilla de sílice proporcionando 3-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (6,03 g, 94 %). P.f.: 87,3 °C. RMN de ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,80 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,58 (t, 1H), 4,57 (s, 2H); RMN de ¹³C (CDCl₃, 400 MHz) δ 166,97, 166,95, 165,45, 162,29, 159,73, 132,34, 132,30, 128,99, 128,90, 128,81, 124,04, 124,01, 115,56, 115,32, 25,22, 25,18; RMN de ¹⁹F (CDCl₃, 400 MHz) δ -115,81, -115,84, -115,86. Análisis calculado. para C₉H₆BrFN₂O: C, 42,05; H, 2,35; N, 10,90. Hallado: C, 42,17; H, 2,17; N, 10,63.

Procedimiento B. Bromación alternativa en un solo recipiente

Se disolvieron 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol (101,8 g, 0,57 mol) y N-bromosuccinimida (206 g, 1,16 mol) en acetoneitrilo (~1 l) y se añadió azobisisobutironitrilo (4,2 g, 26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C durante 2 horas punto en el que la HPLC mostró la conversión completa del material de partida a una mezcla del monobromuro y el dibromuro. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió diisopropiletilamina (73 ml, 54,2 g, 0,42 mol) manteniendo mientras la temperatura de reacción por debajo de 5 °C. Se añadió lentamente fosfito de dietilo (54,7 ml, 58,6 g, 0,42 mol) y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas la HPLC mostró conversión completa del dibromuro al monobromuro. Se añadió agua (1,2 l) y el precipitado resultante se filtró. Lavar con agua (2 x 200 ml) y secar proporcionó 3-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (135 g, rendimiento del 92 %).

Procedimiento C: bromación con bromato de sodio (aislamiento directo)

Se disolvió bromato de sodio (2,54 g) en agua (8,4 ml). A esta solución se añadió una solución de 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol (1,0 g) en EtOAc (12 ml) a t.a. Se añadió gota a gota una solución de NaHSO₃ (1,75 g) en agua (17 ml) (PRECAUCIÓN: EXOTÉRMICO). La mezcla se agitó a t.a. durante 2 h, y después se mantuvo en una cámara fría durante toda una noche. La fase orgánica se separó, se lavó con Na₂S₂O₃ al 10 % y agua, y después se concentró. El sólido resultante se disolvió en EtOAc (~6 ml). Se añadió heptano lentamente (~30 ml). La suspensión se agitó a t.a. durante 3 h, y después se filtró. El sólido se lavó con heptano (15 ml), después se secó dando 0,74 g (51 %) del compuesto del título: HPLC: 99,42 PA. Recuperación de segunda cosecha: el filtrado se concentró a un volumen de ~30 ml y la suspensión resultante se filtró dando el compuesto del título como un sólido blanco 0,23 (16 %) con HPLC 97,09 PA.

Procedimiento D: bromación con bromato de sodio (procedimiento de dos etapas usando reducción de dibromuro)

Se añadió una solución de 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol (20,0 g, 112,2 mmol) en diclorometano (200 ml) a una solución de NaBrO₃ (50,8 g, 336,7 mmol) en agua (200 ml) a t.a. La mezcla de dos fases resultante se enfrió a 0 °C. La solución de NaHSO₃ (35,7 g, 336,7 mmol) en agua (160 ml) se añadió gota a gota manteniendo la temperatura del lote por debajo de 20 °C (~1 h). La solución roja resultante se calentó a t.a. hasta que 3-(3-fluoro-4-metilfenil)-1,2,4-oxadiazol estuvo por debajo de 1,0 PA mediante HPLC (~2 h). La fase orgánica (fase del fondo) se separó, y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (200 ml). La solución de diclorometano combinada se lavó con solución de Na₂S₂O₃ acuosa al 10 % (200 ml), agua (200 ml) y salmuera al 15 % (200 ml). Se obtuvo un sólido blanco (una mezcla de monobromuro y dibromuro) después de concentrar a vacío. Este sólido se disolvió en MeCN húmedo (200 ml, KF: 1,5-4 %), y la solución se enfrió a -5 °C a 0 °C. Se añadió N,N-diisopropiletilamina (6,0 g, 8,1 ml, 46,4 mmol) seguido por adición gota a gota de fosfito de dietilo (6,0 g, 46,1 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a -5 °C a 0 °C hasta que 3-(4-(dibromometil)-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol fue <0,5 PA (1,5-2 h). Se añadió agua (500 ml) durante 30 minutos, dando como resultado una suspensión blanca. Esta suspensión se agitó a t.a. durante 1-3 h, y después se filtró. La torta se lavó con agua (2 X 200 ml), y después se secó a vacío a 45 °C durante 20 h.

Análisis calculado. para C₉H₆BrFN₂O: Calc.: C, 42,05; H, 2,35; N, 10,89; Br, 31,08; F, 7,39. Hallado: C, 42,10; H, 2,24; N, 10,90; Br, 31,18; F, 7,00.

Ejemplo 1

(2R)-2-[[[4-clorofenil)sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida

Etapas A. 5,5,5-Trifluoro-2-(1-feniletilamino)pentanonitrilo

A una solución de (R)-fenetilamina (9,60 g, 79,4 mmol) y ácido acético (5,08 g, 79,6 mmol) en MeOH (150 ml) se añadió NaCN (3,88 g, 79,6 mmol). La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de 4,4,4-trifluorobutiraldehído (10,0 g, 79,6 mmol) en MeOH (50 ml). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 20 h. La reacción se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 300 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío proporcionando el compuesto del título de aminonitrilo (18,1 g, 89 %, como una mezcla 4:1 de diastereómeros) como un aceite amarillo pálido: RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,38-7,27 (m, 5H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,69 (t, J = 7,5 Hz, 0,22H), 3,18 (t, J = 7,5 Hz, 0,78H), 2,48-2,26 (m, 1H), 2,25-2,03 (m, 1H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 2,34H), 1,36 (d, J = 6,5 Hz, 0,66H); ESI EM m/z 257 [C₁₃H₁₅F₃N₂ + H].

Etapas B. Clorhidrato de (R)-5,5,5-trifluoro-2-((R)-1-feniletilamino)pentanamida

A una solución de 5,5,5-trifluoro-2-(1-feniletilamino)pentanonitrilo (18,0 g, 70,31 mmol, mezcla 4:1 de diastereómeros) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió H₂SO₄ (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 22 h, se vertió sobre hielo picado y se neutralizó con NH₄OH. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a vacío proporcionando la base libre del compuesto del título como una mezcla de diastereómeros (18,94 g, 98 %) como un aceite naranja: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,18 (m, 5H), 6,78 (sa, 0,23H), 6,50 (sa, 0,77H), 6,00 (sa, 0,77H), 5,81 (sa, 0,23H), 3,82 (c, J = 6,5 Hz, 0,23H), 3,70 (c, J = 6,5 Hz, 0,77H), 3,14 (t, J = 6,0 Hz, 0,23H), 2,86 (t, J = 7,0 Hz, 0,77H), 2,35-1,86 (m, 2H),

1,84–1,64 (m, 2H), 1,39 (d, J = 6,5 Hz, 0,69H), 1,35 (d, J = 6,5 Hz, 2,31H); IE EM m/z 275 [C₁₃H₁₇F₃N₂O + H].

Sal Clorhidrato

5 A una solución de la base libre del compuesto del título como una mezcla de diastereoisómeros (11,9 g, 43,4 mmol) en Et₂O/MeOH (7:1, 40 ml) se añadió una solución de HCl 1N en Et₂O (70 ml). El precipitado blanco formado se redisolvió calentando la mezcla y añadiendo MeOH (a una razón final de Et₂O/MeOH 4:1). La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dejó reposar durante toda una noche. La sal clorhidrato de aminoamida del compuesto del título se aisló como un diastereómero individual (3,11 g, 23 %) como un sólido blanco: RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (sa, 1H), 7,69 (sa, 1H), 7,54–7,44 (m, 5H), 4,39 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,29–2,20 (m, 2H), 2,10–2,01 (m, 2H), 2,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H); IE EM m/z 275 [C₁₃H₁₇F₃N₂O + H].

10 Etapa C. (R)-2-(4-clorofenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida

15 A una solución de clorhidrato de (R)-5,5,5-trifluoro-2-((R)-1-feniletilamino)pentanamida (3,10 g, 10,0 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió Pd(OH)₂ (350 mg) y agua (10 ml). La mezcla de reacción se hidrogenó (275800 pascales (40 psi)) durante 4 h a 50 °C. La reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a vacío proporcionando el clorhidrato de amina intermedio como un sólido blanco. A una suspensión de la amina en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,25 ml, 30,0 mmol) y cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (2,53 g, 12,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con NaHCO₃ (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a vacío. El compuesto del título (2,91 g, 84 %) se obtuvo como un sólido blanco mediante trituración del residuo con CH₂Cl₂/hexanos (2:1): RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,84 (dt, J = 8,5, 2,0 Hz, 2H), 7,55 (dt, J = 8,5, 2,0 Hz, 2H), 3,85 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,34–2,05 (m, 2H), 1,97–1,68 (m, 2H); IE EM m/z 345 [C₁₁H₁₂ClF₃N₂O₃S + H].

20 Etapa D. (R)-2-(4-cloro-N-(2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)encil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida

25 A una solución de sulfonamida (R)-2-(4-clorofenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida (130 mg, 0,37 mmol) en DMF (2 ml) se añadió Cs₂CO₃ (241 mg, 0,74 mmol) y 3-(4-bromometil-3-fluoro-bencil)-1,2,4-oxadiazol (257 mg, 0,48 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). El extracto orgánico combinado se lavó con agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml) y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, EtOAc 0-55 %/hexanos) proporcionando el compuesto de oxadiazol del título (92 mg, 45 %) como un sólido blanco: p.f.: 66–68 °C; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,77–7,71 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,66 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 8,9, 6,3 Hz, 1H), 2,25–1,82 (m, 3H), 1,54–1,47 (m, 1H); IE EM m/z 521 [C₂₀H₁₇ClF₄N₄O₄S + H]⁺; HPLC 98,9 % (área bajo la curva), t_R = 19,4 min.

Ejemplo 2

(2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)encil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida

Etapa A. 4-(Bromometil)-3-fluorobenzonitrilo

35 A una solución de 3-fluoro-4-metilbenzonitrilo (5,0 g, 0,23 mol) en 100 ml de tetracloruro de carbono se añadió N-bromosuccinimida (4,97 g, 0,28 mol) y AIBN (100 mg, 0,61 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante seis horas. La reacción se enfrió y se filtró. El filtrado se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y los disolventes se eliminaron a vacío proporcionando 5,44 g del compuesto del título como un sólido blanquecino. RMN de ¹H indicó la presencia de material de partida al 20 %. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) para el compuesto del título: δ 7,54–7,30 (m, 3H), 4,83 (s, 2H).

Etapa B. (R)-2-(4-cloro-N-(4-ciano-2-fluorobencil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida

45 A una solución de (R)-2-(4-clorofenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida (6,88 g, 20,0 mmol) y 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (6,43 g, 30 mmol) en DMF (35 ml) se añadió Cs₂CO₃ anhidro (19,56 g, 60 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min y después se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (100 ml x 4) y se secó sobre Na₂SO₄. El producto se purificó mediante Biotage (columna 40+M, EtOAc del 3 % al 80 % en hexanos, 651 ml). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (6,50 g, rendimiento del 68,1 %). RMN de ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 7,80–7,88 (m, 3H), 7,70–7,75 (m, 2H), 7,67 (d, 2H, J = 8), 7,60 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,99 (d, 1H, J = 16), 4,68 (d, 1H, J = 16), 4,14 (t, 1H, J = 8), 1,99–2,17 (m, 2H), 1,80–1,94 (m, 1H), 1,40–1,56 (m, 1H). CL/EM M+H 478,14, 94 %.

50 Etapa C. (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)encil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida

55 A una solución de (R)-2-(4-cloro-N-(4-ciano-2-fluorobencil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida (6,5 g, 13,6 mmol) en EtOH (70 ml) se añadió NH₂OH (50 % en H₂O, 2,6 m, 40,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C bajo nitrógeno durante 1 h y después se enfrió a t.a. Los disolventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente dio un sólido blanco que se recrystalizó en EtOAc y hexanos proporcionando la amida oxima intermedia como un sólido blanco (6,93 g, rendimiento cuantitativo). A una mezcla de la (R)-2-(4-cloro-N-(2-fluoro-4-(N'-hidroxycarbamimidóil)encil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida intermedia (6,93 g, 13,6 mmol) y ortoformiato de trietilo (6,77 ml, 40,8 mmol) en dicloroetano (30 ml) se añadió BF₃•OEt₂ (0,17 ml, 1,36 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La cromatografía (gel de sílice, biotage, columna 40+M, EtOAc al 3 % a 80 % en hexanos, 651 ml) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco. (4,9 g, rendimiento 69,3 %).

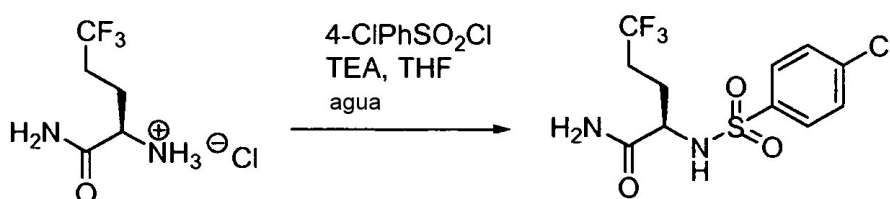
Los anteriores 4,9 g de producto se combinaron con un segundo lote de 9,8 g de (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida (preparada mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 1). A los lotes combinados (14,7 g) se añadió alcohol isopropílico (75 ml). La mezcla se sometió a reflujo hasta disolución casi completa, y después se filtró. El filtrado se agitó a t.a. durante 16 horas y se filtró. Un sólido blanco cristalino fino blanco se obtuvo después de secar masa constante proporcionando hasta

(13,7 g). RMN de ^1H (CDCl_3 , 500 MHz) δ 8,77 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,77–7,71 (m, 3H), 7,64 (dd, J = 7,5, 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,34 (s, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,66 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,39 (dd, J = 8,9, 6,3 Hz, 1H), 2,25–1,82 (m, 3H), 1,54–1,47 (m, 1H); IE EM m/z 521 [$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClF}_4\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$.

10 Ejemplo 3

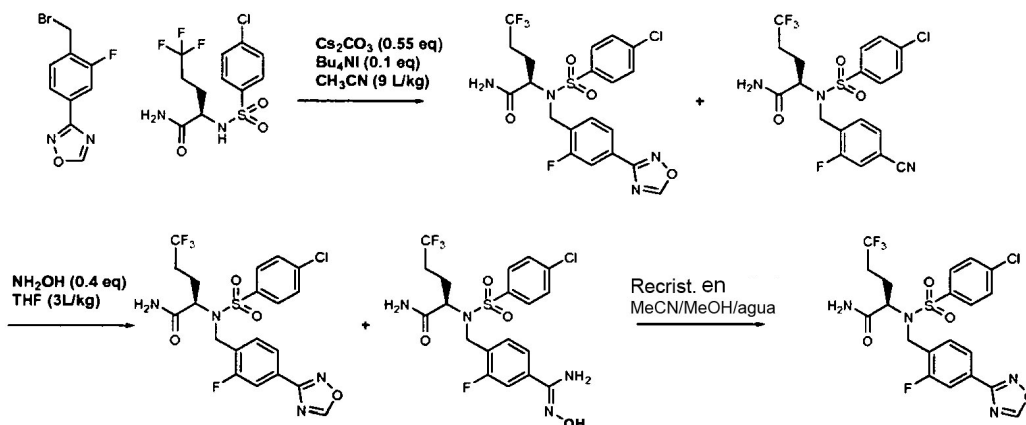
(2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida

Etapa A. (R)-2-(4-clorofenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida



A un recipiente seco adecuado se añadió clorhidrato de (R)-2-amino-5,5,5-trifluoropentanamida (199,52 g 0,966 mol, 1,0 equiv.) seguido por cloruro de 4-clorobencenosulfonilo (215,22 g 0,989 mol, 1,02 equivalentes, al 97 % p/p) y 1,6 l de THF a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (206,5 g, 2,04 mol, 2,1 equiv.) durante 20 min, manteniendo la temperatura del recipiente a 15-25 °C, y la suspensión blanca resultante se agitó a 15-25 °C durante 30 min. Se añadió agua (1,4 l, 7 vol.) a la mezcla de reacción a 20-25 °C y después se eliminó THF (1,4 l, 7 vol.) mediante destilación a vacío (la temperatura del recipiente se mantuvo a 0-60 °C bajo 333,25-533,2 pascales (250-400 mm de Hg) durante el procedimiento de destilación). Cuando el procedimiento de destilación estuvo completo, se añadieron 1,4 l (7 vol.) de agua durante 30 min manteniendo mientras la temperatura del recipiente a 50-60 °C, y la suspensión resultante se agitó a 50-60 °C durante 30 min y después se enfrió a 10 °C. La suspensión se agitó durante no menos de 1 hora, y el producto se filtró. La torta del filtro se lavó con agua (600 ml cada lavado) hasta que el pH del lavado de la torta midió ≥ 5 . La torta se secó a vacío a no más de 70 °C (temperatura de camisa) hasta que la pérdida al secar es $< 0,5$ % p/p, dando el compuesto del título como un sólido blanco (300 g, rendimiento del 91 %). RMN de ^1H (DMSO-d_6) (400 MHz) δ 160–1,90 (dos m, 1H cada uno de CH_2), 2,10 – 2,35 (m, 2H de $\text{CH}_2\text{-CF}_3$), 3,85–3,88 (m, 1H, $-(\text{CONH}_2)\text{CH}(\text{NH})$), 7,13 y 7,37 (sa, 1H, cada uno de CONH_2), 7,61 (m, 2H, Ar-H_a), 7,64 (m, 2H, Ar-H_b), 8,18 (d, 1H, J = 8,0 Hz, NH-SO_2). RMN de ^{13}C (DMSO-d_6) (100,0 MHz) δ 171,75, 140,27, 137,77, 131,71, 129,56, 128,95, 126,22, 55,12, 30,1, 29,82, 29,53, 29,25, 25,82, 25,79.

30 Etapa B. (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida



Etapa B, Procedimiento 1.

Se cargó un recipiente adecuado con 3-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (492,14 g, 1,10 equiv., 1,914 mol), (R)-2-(4-clorofenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida (600 g, 1,00 equiv.; 1,74 mol) carbonato de cesio (312,22 g, 0,55 equiv.; 0,98 mol), yoduro de tetra-n-butilamonio (64,29 g, 0,10 equiv.; 0,17 mmol), y acetonitrilo (9 ml/g; 5,4 l). La camisa se calentó a 40 °C (38 °C i internos). La reacción se siguió mediante HPLC hasta que (R)-2-(4-

clorofenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida fue < 5 PA. El recipiente se enfrió a una temperatura interna de 20 °C y se añadió agua (5,4 l). Las fases se separaron y la fase rica en producto estaba en la parte superior. La fase del fondo se descartó. Se cargó agua (3,7 l) durante 18 minutos, y la reacción se mantuvo durante 20 h a 20 °C y después se filtró. Se añadió agua (6 l) al vaso y se agitó para facilitar la transferencia del sólido adherido al agitador y paredes del vaso. La torta en bruto se lavó una vez con el agua usada para aclarar el reactor. La torta en bruto se secó en bandejas a vacío a 50 °C. La torta en bruto, seca, pesó 699 g. La torta se transfirió a un reactor de 10 l y se cargó THF (2,025 l) seguido por solución de hidroxilamina (50 % en agua) (42,97 ml, 0,40 equiv., 0,696 mol). La camisa del reactor se calentó a 40 °C. La reacción se siguió mediante HPLC hasta que la (R)-2-(4-cloro-N-(4-ciano-2-fluorobencil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida fue <0,4 PA. La reacción se enfrió a 20 °C, se añadió agua (2 l) y la reacción se agitó a 20 °C durante 30 minutos. Las fases se separaron y la fase orgánica se trató con heptano (8 l), agitándose mientras, y la reacción se hizo oleaginoso, después precipitó. La suspensión se dejó estar a 20 °C durante 2 h, y la reacción se filtró y la torta se lavó con heptano (2 l). La torta en bruto se secó en bandeja a vacío a 40-50 °C y pesó 613 g después de secar a < 1 % de pérdida en secado. El producto en bruto se volvió a transferir al vaso junto con MeOH (3,678 l) y MeCN (1,226 l). La camisa se calentó a 60 °C (internamente 52 °C) llevando a cabo disolución completa, y se añadió agua (2,023 l) a esa temperatura lentamente, manteniendo una temperatura interna de > 50 °C. Cuando la adición de agua se completó, la solución se enfrió a una temperatura interna de 15 °C durante 4 horas mientras que tiene lugar la cristalización. Se cargó agua adicional al reactor (400 ml) y la reacción se filtró y las aguas madres se devolvieron al recipiente. Las aguas madres se agitaron durante 2 minutos liberando cualquier producto adherido dentro del recipiente. La torta en bruto se lavó con aguas madres seguidas por heptanos (1,500 l). El producto se secó en bandeja a 40-50 °C hasta que la pérdida al secar fue < 0,5 % dando (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida como un sólido brillante, blanquecino (577,6 g, rendimiento del 63,76 %).

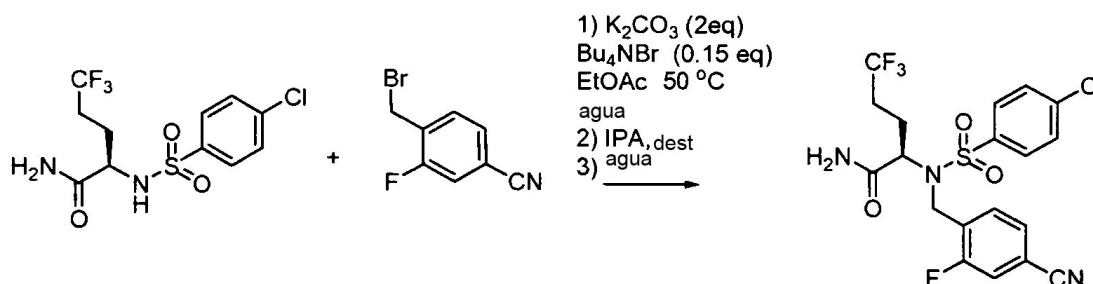
Etapa B, Procedimiento 2.

A un recipiente adecuado se añadieron (R)-2-(4-clorofenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida (2,68 kg, 7,77 mol, 1 eq.), 3-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol (2,00 kg, 7,78 mol, 1 eq.), carbonato de cesio (1,65 kg, 5,06 mol, 0,65 eq.), yoduro de tetrabutilamonio (0,29 kg, 0,78 mol, 0,1 eq.) y acetonitrilo (12,0 l 4,5 l/kg). La reacción se calentó a 35 °C hasta completarse mediante HPLC (3-(4-(bromometil)-3-fluorofenil)-1,2,4-oxadiazol <0,5 PA relativa por HPLC). La reacción se enfrió a 15 °C y se añadió agua (10,72 l/kg) con agitación seguida por ácido acético glacial (0,22 kg) llevando el pH de la reacción a < 6,5. La agitación se detuvo y las fases se separaron (la fase superior contenía todo el producto). A la fase rica en producto se añadió tolueno (26,8 kg, 31 l, 10 kg/kg) seguido por solución de salmuera (20 % p/p, 6,39 kg, 2 l/kg) y las fases se separaron (la fase superior contenía el producto). La mezcla se destiló a ~50 °C a vacío (20000 pascales (200 mbar)) hasta que se eliminó el acetonitrilo. La concentración se ajustó con tolueno adicional si se necesitó para asegurar después de la destilación que el volumen total en el reactor fuera ~10 l/kg. Se cargó alcohol isopropílico (0,48 kg, 0,2 l/kg) y el lote se enfrió a 15 °C iniciando cristalización. La suspensión resultante se filtró y se lavó con tolueno frío (18,65 kg, 21,56 l, 8 l/kg). La torta en bruto se secó en bandeja a vacío a 50 °C hasta que la pérdida al secar fue <1,0 %. La torta seca se añadió a reactor de 100 ml junto con alcohol isopropílico (27,34 kg, 34,8 l, 13 l/kg) e hidroxilamina (solución acuosa al 50 %, 0,05 kg, 1,51 mol, 0,2 eq.). La mezcla se calentó a 65 °C y se siguió mediante HPLC hasta que la (R)-2-(4-cloro-N-(4-ciano-2-fluorobencil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida fue <0,4 PA. La reacción se destiló después (temperatura del recipiente ~50 °C, 30000 pascales (300 mbar) de vacío) hasta que el volumen de reacción fue ~60 % del original. Se cargó acetonitrilo (5,36 kg, 2 l/kg) y la temperatura de reacción se incrementó a 70 °C para lograr la disolución completa. Se cargó agua (11,26 l, 4,2 l/kg) lentamente manteniendo la temperatura de reacción >65 °C. La reacción se enfrió a 15 °C durante 2 horas y tuvo lugar una cristalización. La suspensión se filtró y se lavó con alcohol isopropílico acuoso frío (IPA:agua 2:1 en volumen). La torta se secó en un horno a vacío hasta que la pérdida en secado fue <1 %. El producto se recristalizó después disolviendo en acetonitrilo (2 l/kg en base al peso de introducción de torta seca) y metanol (6 l/kg) y después se calentó a 50 °C. Se añadió lentamente agua (4 l/kg), manteniendo la temperatura de reacción >50 °C. La reacción se enfrió a 15 °C durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y lavó con una solución de metanol:acetonitrilo:agua (6:2:4, 5 l/kg) dando (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida (2,02 kg, rendimiento del 50 %) como un sólido blanco.

Ejemplo 4

(2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida

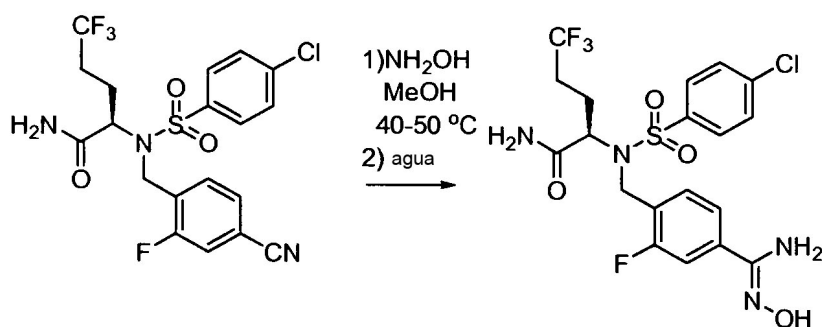
Etapa A. (2R)-2-[[[4-clorofenil]sulfonil][[4-ciano-2-fluorofenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida



Se cargaron (R)-2-(4-clorofenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida (3,444 kg), carbonato de potasio (2,774 kg), bromuro de tetrabutilamonio (0,484 kg), y 4-(bromometil)-3-fluorobenzonitrilo (2,092 kg) en un reactor. Se cargaron

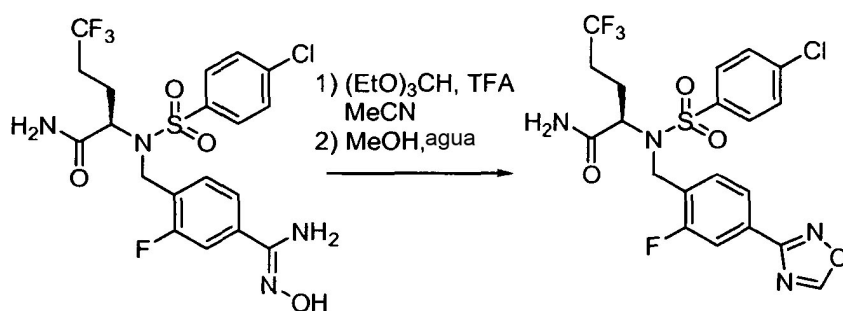
- después acetato de etilo (17,2 l) y agua (3,44 l) y el lote se calentó a 50 °C hasta que se completó por HPLC (<1 de material de partida de PA relativa). La reacción se completa normalmente en aproximadamente 15 horas. El lote se enfrió a 15-20 °C y se cargó agua (6,88 l) y la fase acuosa del fondo se separó. Se cargó una solución de fosfato sódico monobásico (0,2 M en agua, 20,66 l) y la fase acuosa del fondo se separó y el pH se probó asegurando que era < 6,5. (Nota: si el pH es > 6,5, se pueden cargar 20,66 l de una solución monobásica de fosfato de sodio adicional 0,2 M y la extracción y la medida de pH se repitieron). El disolvente se intercambiò después mediante una destilación a vacío de volumen constante. El reactor se situó a vacío (359,91 pascales (270 mm de Hg)) y la camisa se calentó a 75-80 °C. Una vez comenzó la destilación de acetato de etilo, se añadió isopropanol (41,34 L) a la misma velocidad de la recogida del destilado, y el volumen del lote total se mantuvo a un nivel constante. Una vez se añadió todo el isopropanol, el vacío se liberó y se cargó el agua (13,76 l). La temperatura del lote se mantuvo a aproximadamente 50 °C durante la adición de agua. El lote se enfrió después a 15-20 °C y se filtró. La torta húmeda se lavó con isopropanol acuoso al 50 % (v/v) (4 x 21,6 kg) y después se secó en bandeja a vacío a 50 °C dando el compuesto del título como un sólido blanquecino (3,648 kg, rendimiento del 78 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,42-1,55 (m, 1H) 1,80-1,93 (m, 1H) 2,00-2,15 (m, 2H) 4,44 (dd, J = 7,91, 1,13 Hz, 1H) 4,68 (d, J = 17,71 Hz, 1H) 4,99 (d, J = 17,71 Hz, 1H) 7,26 (s, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,63-7,73 (m, 4H) 7,78-7,87 (m, 3H). RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆) ppm 22,58-22,97 (m, 1C) 29,96 (d, J = 29,09 Hz, 1C) 41,46 (d, J = 5,49 Hz, 1C), 57,86, 110,97, 111,45 (d, J = 10,43 Hz, 1C), 117,58, 119,11 (d, J = 25,80 Hz, 1C), 124,89, 128,53, 128,56, 129,21, 131,17, 131,98, 137,44, 138,32, 158,99 (d, J = 247,54 Hz, 2C), 170,25. RMN de ¹⁹F, (CDCl₃, 282 MHz) δ: -116,5, -65,9. IR (KBr): 3443, 3342, 3210, 2955, 2245, 1699, 1577, 1476, 1163 cm⁻¹.
- 20 Análisis Calculado. para C₁₉H₁₆ClF₄N₃O₃S Calc.: C, 47,75; H, 3,37; N, 8,79; S, 6,71; F, 15,90; Cl, 7,41. Hallado: C, 47,95; H, 3,31; N, 8,67; S, 6,72; F, 15,59; Cl, 7,49.

Etapa B. (R)-2-(4-cloro-N-(2-fluoro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)encil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida



- 25 Se cargaron (2R)-2-[[4-(clorofenil)sulfonil]](4-ciano-2-fluorofenil)metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida (399 g) y metanol (1,6 l) en un reactor seguido por hidroxilamina (solución al 50 % en agua, 93 ml, 1,8 eq.). La mezcla se calentó a 45-50 °C hasta completar la reacción mediante HPLC (material de partida de PA relativa <0,15). Se cargó lentamente agua (0,5 l), manteniendo la temperatura del lote entre 30-50 °C. El lote se dejó en reposo hasta que empezó la cristalización y después se cargó agua (2,7 l). El lote se enfrió a 15-20 °C y se filtró. La torta se lavó con MeOH:agua 2:1 (2 l) y después se secó en bandeja a vacío a 50 °C dando el compuesto del título como un sólido blanco (415 g, rendimiento del 96 %). RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,43-1,64 (m, 1H) 1,77-1,93 (m, 1H) 1,93-2,17 (m, 2H) 4,41 (dd, J = 8,48, 6,03 Hz, 1H) 4,60 (d, J = 17,14 Hz, 1H) 4,94 (d, J = 16,77 Hz, 1H) 5,81 - 5,98 (m, 2H) 7,19-7,27 (m, 1H) 7,37-7,47 (m, 2H) 7,52 (d, J = 4,14 Hz, 2H) 7,64 (d, J = 8,67 Hz, 2H) 7,85 (d, J = 8,85 Hz, 2H) 9,71-9,83 (m, 1H). IR (KBr): 3491, 3379, 1680, 1651, 1592, 1433, 1343.
- 35 Análisis Calculado para C₁₉H₁₉ClF₄N₄O₄S Calc.: C, 44,66; H, 3,74; N, 10,96; S, 6,27; F, 14,87; Cl, 6,94. Hallado: C, 44,90; H, 3,91; N, 10,91; S, 6,41; F, 15,21; Cl, 6,95.

Etapa C. (2R)-2-[[4-(clorofenil)sulfonil]](2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida



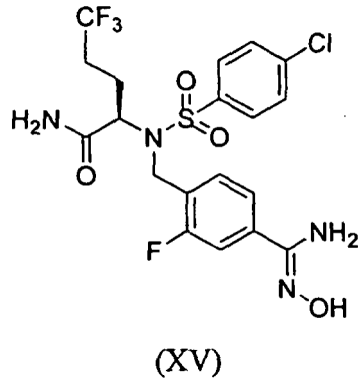
ES 2 390 042 T3

Se cargó (R)-2-(4-cloro-N-(2-fluoro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)-fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida (246 g) en un reactor seguido por acetonitrilo seco (509 ml), ortoformiato de trietilo (120 ml) y ácido trifluoroacético (7 ml). La solución se calentó a 40-50 °C hasta que la reacción se completó mediante HPLC (material de partida de PA relativa <0,15). Se cargó metanol (1,48 l) de una vez, seguido por agua (1,034 l), manteniendo el lote a 45-50 °C. El lote se enfrió después a 15-20 °C y se filtró. La torta se lavó con MeCN:MeOH:agua 2:6:5 y se secó en una bandeja a vacío a 50-60 °C, dando el compuesto del título como un sólido blanco (228 g, rendimiento al 90 %). RMN de ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ: 1,40-1,58 (m, 1H) 1,75-1,90 (m, 1H) 1,92-2,07 (m, 1H) 2,10-2,26 (m, 1H) 4,37 (dd, J = 8,67, 6,22 Hz, 1H) 4,48 (d, J = 15,64 Hz, 1H) 4,64 (d, J = 15,82 Hz, 1H) 5,54 (s, 1H) 6,33 (s, 1H) 7,44-7,54 (m, 2H) 7,62 (t, J = 7,72 Hz, 1H) 7,68-7,76 (m, 3H) 7,85 (dd, J = 7,91, 1,51 Hz, 1H) 8,76 (s, 1H). RMN de ¹³C, (DMSO-d₆, 75 MHz) δ: 170,34, 167,75, 165,80, 159,64 (d, J = 244,5 Hz, 1C), 138,19, 137,64, 131,25 (d, J = 3,75 Hz, 1C), 129,31, 129,23, 129,05 (d, J = 14,25 Hz, 1C), 126,74 (c, J = 274,5 Hz, 1C), 126,91, 126,80, 123,12 (d, J = 3,75 Hz, 1C), 113,7 (d, J = 24,0 Hz, 1C), 57,92, 41,38 (d, J = 4,5 Hz, 1C), 30,04 (d, J = 30,0 Hz, 1C), 22,90. RMN de ¹⁹F, (CDCl₃, 282 MHz) δ: -116,5, -66,5. IR (KBr): 3454, 334, 3286, 2952, 1705, 1432, 1325, 1260, 1167, 1084, 828 cm⁻¹.

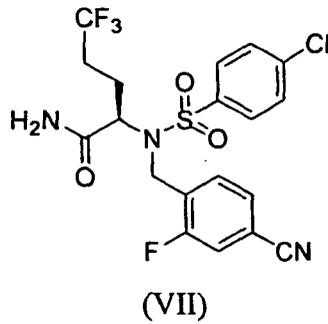
Análisis Calculado. para C₂₀H₁₇ClF₄N₄O₄S Calculado C, 46,11; H, 3,29; N, 10,71; S, 6,15; F, 14,58; Cl, 6,80. Hallado C, 46,06; H, 3,24; N, 10,71; S, 6,25; F, 14,60; Cl, 6,88.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado de las fórmulas VII y XV siguientes

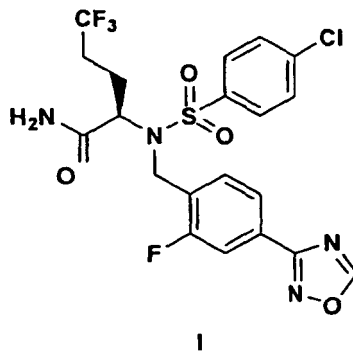


y



5

2. El uso de los compuestos de la reivindicación 1 para preparar el compuesto de fórmula I:



3. Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula XV que comprende la etapa de hacer reaccionar (R)-2-(4-cloro-N-(4-ciano-2-fluorobencil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida con hidroxilamina.
- 10 4. Un procedimiento para la preparación de (2R)-2-[[[(4-clorofenil)sulfonyl][[2-fluoro-4-(1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil]metil]amino]-5,5,5-trifluoropentanamida de fórmula I que comprende la etapa de tratar (R)-2-(4-cloro-N-(2-fluoro-4-(N'-hidroxicarbamimidoil)bencil)fenilsulfonamido)-5,5,5-trifluoropentanamida de fórmula XV con ortoformiato de trietilo en un disolvente orgánico inerte en presencia de un catalizador ácido.