

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 404 348**

51 Int. Cl.:

**C07D 271/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.09.2007 E 07837899 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.01.2013 EP 2059513**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de ácidos 1, 2, 4-oxadiazol-benzoicos**

30 Prioridad:

**08.09.2006 US 843595 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.05.2013**

73 Titular/es:

**PTC THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
100 CORPORATE COURT, MIDDLESEX  
BUSINESS CENTER  
SOUTH PLAINFIELD, NJ 07080, US**

72 Inventor/es:

**ALMSTEAD, NEIL, G.;  
HWANG, PETER, SEONGWOO;  
PINES, SEEMON;  
MOON, YOUNG-CHOON y  
TAKASUGI, JAMES, J.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 404 348 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**

Procedimiento para la preparación de ácidos 1,2,4-oxadiazol-benzoicos

Se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para la preparación de compuestos útiles para el tratamiento, prevención y manejo de enfermedades asociadas con una mutación sin sentido. Más específicamente, se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para la síntesis de 1,2,4-oxadiazoles. En particular, se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos útiles para la preparación de ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico.

Se describen compuestos de 1,2,4-oxadiazol útiles para el tratamiento, prevención o manejo de enfermedades mejoradas mediante la modulación de la terminación de traducción prematura o bajada de mRNA mediada por sin sentido en la patente de EE.UU. nº 6.992.096 B2, otorgada el 31 de enero de 2006. Uno de estos compuestos es el ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico.

Se describe métodos existente de fase en solución para sintetizar ácido 1,2,4-oxadiazol-benzoico en la patente de EE.UU. nº 6.992.096 B2, otorgada el 31 de enero de 2006 (véase la columna 57, línea 40, Esquema B y Ejemplo 2). En particular, estos métodos comprenden múltiples etapas de reacción seguida cada una de aislamiento del intermedio deseado.

Aunque estos métodos hacen posible y son útiles para preparar ácidos 1,2,4-oxadiazol-benzoicos, hay posibilidades de alteraciones que pueden dar lugar a una síntesis más eficaz. En particular, los procedimientos sintéticos con menos etapas de aislamiento y que pueden comprender el uso de menos disolventes pueden ser más eficaces y menos costosos.

La cita de cualquier referencia con anterioridad en la presente memoria descriptiva no debe concebirse como una admisión de que esta referencia es un antecedente de la técnica de la presente invención.

Se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos útiles para la producción de ácidos 1,2,4-oxadiazol-benzoicos que son eficaces, económicos y fáciles de llevar a escala con reactivos comerciales.

En una realización, se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos útiles para preparar un ácido 1,2,4-oxadiazol-benzoico que comprende las etapas de: (1) hacer reaccionar un éster de cianobenzoato con hidroxilamina; (2) acilación con un cloruro de halobenzoilo; (3) condensación; y (4) hidrólisis del éster de benzoato.

Las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en el mismo disolvente alcohólico.

En una realización particular, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico.

En otra realización, las etapas (1)-(3) se llevan a cabo sin aislamiento de un intermedio.

En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo sin aislamiento de un intermedio.

En otra realización, las etapas (1)-(4) están seguidas de una etapa de micronización.

Todavía, en otra realización, los procedimientos proporcionados en la presente memoria descriptiva son útiles para preparar ácidos 1,2,4-oxadiazol-benzoicos y sus sales, hidratos, solvatos y polimorfos farmacéuticamente aceptables. Todavía, en otra realización, los procedimientos proporcionados en la presente memoria descriptiva son útiles para preparar ácidos 1,2,4-oxadiazol-benzoicos y sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables para tratar, prevenir o manejar enfermedades o estados asociados con una mutación sin sentido. Todavía, en otra realización, los procedimientos proporcionados en la presente memoria descriptiva son útiles para preparar ácidos 1,2,4-oxadiazol-benzoicos y sus sales, hidratos, solvatos o polimorfos farmacéuticamente aceptables útiles para tratar, prevenir o manejar enfermedades y trastornos genéticos.

**40 Terminología**

Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término "halo", "halógeno" o similares significa -F, -Cl, -Br o -I.

Salvo que se indique otra cosa, los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, que incluyen intermedios útiles para la preparación de los compuestos, que contienen grupos funcionales reactivos (como, sin limitación, restos carboxi, hidroxil y amino) incluyen también sus derivados protegidos. "Derivados protegidos" son los compuestos en los que un sitio o sitios reactivos son bloqueados con uno o más grupos protectores (también conocidos como grupos bloqueantes). Los grupos protectores adecuados para restos carboxi incluyen bencilo o t-butilo. Los grupos protectores adecuados para grupos amino y amido incluyen caetilo, t-butiloxicarbonilo o benciloxicarbonilo. Los grupos protectores adecuados para hidroxil incluyen bencilo. Otros grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica. La elección y el uso de grupos protectores y las condiciones de reacción para instalar y separar grupos protectores se describen por T. W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third Ed., Wiley, New York, 1999.

- 5 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, una composición que está “sustancialmente exenta” de un compuesto significa que la composición contiene menos de aproximadamente 20% en peso, más preferentemente menos de aproximadamente 10% en peso, incluso más preferentemente menos de aproximadamente 5% en peso y, lo más preferentemente, menos de aproximadamente 3% en peso del compuesto.
- Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término “procedimiento(s)” se refiere a los métodos descritos en la presente memoria descriptiva, que son útiles para preparar un compuesto de ácido 1,2,4-oxadiazol-benzico.
- 10 Como se usan en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, los términos “añadir” o “adición” significan poner en contacto un reactante, reactivo, disolvente o catalizador con otro reactante, reactivo, disolvente o catalizador. Los reactantes, reactivos, disolventes o catalizador pueden ser añadidos de forma individual, simultánea o separada y pueden ser añadidos en cualquier orden. Pueden ser añadidos en presencia o ausencia de calor y pueden ser añadidos opcionalmente bajo una atmósfera inerte.
- 15 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, una reacción que está “sustancialmente completa” o es conducida hasta “compleción sustancial” significa que la reacción contiene más de aproximadamente 80% en rendimiento porcentual, más de aproximadamente 90% en rendimiento porcentual, más de aproximadamente 95% de rendimiento porcentual o más de aproximadamente 97% de rendimiento porcentual del producto deseado.
- 20 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, la expresión “sin aislamiento” significa que la mezcla de reacción resultante de una etapa es trasladada a una etapa posterior sin aislar el producto deseado. En ciertas realizaciones, la realización de múltiples etapas de reacción “sin aislamiento” incluye procedimientos que comprenden transferir la mezcla de reacción resultante de una etapa a un nuevo recipiente de reacción antes de comenzar una reacción posterior.
- 25 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término “condensación” significa una reacción química en la que dos restos químicos reaccionan y resultan covalentemente unidos uno a otro con la pérdida simultánea de una molécula pequeña, por ejemplo, agua.
- Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, la expresión “al farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la presente invención que es segura y eficaz para ser usada en un paciente. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se preparan usando metales, bases inorgánicas o bases orgánicas. Las sales de bases adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, amonio y zinc. Una base orgánica adecuada es trietilamina.
- 30 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término “hidrato” significa un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes..
- 35 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término “solvato” significa un solvato formado a partir de la asociación de una o más moléculas de disolvente a un compuesto de la presente invención. El término “solvato” incluye hidratos (por ejemplo, hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato o tetrahidrato).
- 40 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término “polimorfo” significa formas cristalinas sólidas de un compuesto de la presente invención o complejo del mismo. Los diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas.
- Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, la expresión “enfermedades o trastornos asociados con una mutación sin sentido” significa enfermedades o trastornos que no harían surgir, prolongarían o provocarían síntomas si no estuviera presente la mutación sin sentido.
- 45 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término “tratar”, “tratamiento” o “tratando” se refiere a la reducción o mejora del progreso, gravedad y/o duración de una enfermedad o trastorno, o la mejora de uno o más síntomas (preferentemente, uno o más síntomas discernibles) de una enfermedad o estado que resultan de la administración de una o más terapias (por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos como ácido 1,2,4-oxadiazol-benzoico).
- 50 Como se usa en la presente memoria descriptiva y salvo que se indique otra cosa, el término “prevenir”, “prevención” o “previniendo” se refiere a la reducción del riesgo de adquirir o desarrollar una enfermedad o trastorno dados, o la reducción o inhibición de la reaparición, comienzo o desarrollo de uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno dados.
- 55 Si hay una discrepancia entre la estructura expuesta y el nombre dado a esa estructura, se acuerda que tendrá más peso la estructura expuesta. Además, si la estequiometría de una estructura o parte de la misma no está indicada,

por ejemplo, con líneas gruesas o en rayas, la estructura o parte de la misma se interpreta que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

Las realizaciones proporcionadas en la presente memoria descriptiva pueden ser entendidas más en detalle haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y ejemplos ilustrativos, que están destinados a ilustrar realizaciones.

### Procedimientos

Se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos económicos y eficaces útiles para la producción de ácidos 1,2,4-oxadiazol-benzoicos.

En una realización, los procedimientos comprenden el uso de éster metílico de ácido m-cianobenzoico.

10 En otra realización, los procedimientos comprenden el uso de cloruro de fluorobenzoilo.

En otra realización, las etapas (1)-(3) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico o el mismo disolvente alcohólico y sin aislamiento de un intermedio entre las etapas.

En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico o el mismo disolvente alcohólico y sin aislamiento de un intermedio entre las etapas (1)-(3).

15 En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico o el mismo disolvente alcohólico y sin aislamiento de un intermedio entre las etapas (1)-(4).

El disolvente usado en los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva es un disolvente alcohólico como metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, propanol, butanol y alcohol terc-amílico.

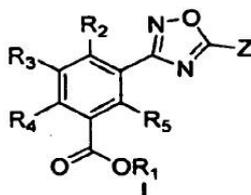
20 En otra realización, el disolvente usado en el procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva es terc-butanol.

En una realización, los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva son útiles para producir un tamaño de las tandas de un ácido 1,2,4-oxadiazol-benzoico de aproximadamente 500 mg o más, aproximadamente 1 kg o más, aproximadamente 5 kg o más, aproximadamente 10 kg o más, aproximadamente 25 kg o más, aproximadamente 50 kg o más, aproximadamente 75 kg o más, aproximadamente 100 kg o más, aproximadamente 125 kg o más, aproximadamente 150 kg o más, aproximadamente 175 kg o más, aproximadamente 200 kg o más, aproximadamente 225 kg o más, aproximadamente 250 kg o más, aproximadamente 275 kg o más, aproximadamente 300 kg o más, aproximadamente 325 kg o más, aproximadamente 350 kg o más, aproximadamente 375 kg o más, aproximadamente 400 kg o más, aproximadamente 425 kg o más, aproximadamente 450 kg o más, aproximadamente 475 kg o más o aproximadamente 500 kg, o aproximadamente 600 kg, o aproximadamente 700 kg, o aproximadamente 800 kg, o aproximadamente 900 kg, o aproximadamente 1000 kg o más.

En una realización, el ácido 1,2,4-oxadiazol-benzoico es producido en uno de los tamaños de tandas anteriormente descritos con un rendimiento global de aproximadamente 50% o más, aproximadamente 55% o más, aproximadamente 60% o más, aproximadamente 65% o más, aproximadamente 70% o más, aproximadamente 75% o más, aproximadamente 80% o más, aproximadamente 85% o más, aproximadamente 90% o más o aproximadamente 95% o más.

En una realización, las etapas (1)-(4) están seguidas de una etapa de micronización. En una realización particular, el ácido 1,2,4-oxadiazol-benzoico micronizado tiene una distribución del tamaño de partículas de  $D(v, 0,1)$ : aproximadamente 0,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1,0  $\mu\text{m}$ ;  $D(v, 0,5)$ : aproximadamente 1,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 5,0  $\mu\text{m}$  y  $D(v, 0,9)$ : aproximadamente 5,5  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 10,0  $\mu\text{m}$ .

40 En una realización, se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos útiles para preparar un compuesto de fórmula I:



o sus sales, hidratos, clatrato, profármacos, polimorfos, estereoisómeros, incluidos eanantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estereoisómeros de los mismos, en la cual:

45 Z es arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, alquilo

sustituído o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir;

5  $R^1$  es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir,  $-(CH_2CH_2O)_nR^6$  o cualquier grupo biohidrolizable;

$R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno,  $CF_3$ ,  $OCF_3$ ,  $OCHF_2$ ,  $CN$ ,  $COOH$ ,  $COOR^7$ ,  $SO_2R^7$ ,  $NO_2$ ,  $NH_2$  o  $N(R^7)_2$ ;

10 cada aparición de  $R^7$  independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alcoxi, ariloxi, heteroariloxi, halógeno o  $CF_3$ ; y

n es un número entero de 1 a 7,

15 que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar un éster de cianobenzoato opcionalmente sustituido con hidroxilamina;

(2) acilación con un cloruro de ácido;

(3) condensación; y

(4) hidrólisis opcional del éster de benzoato.

20 Las etapas (1)-(3) se llevan a cabo en el mismo disolvente alcohólico.

En una realización, las etapas (1)-(3) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico.

En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo sin aislamiento de un intermedio.

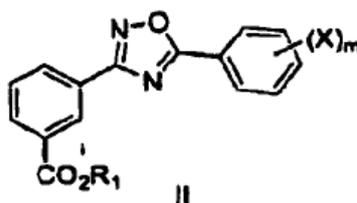
En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico o el mismo disolvente orgánico y sin aislamiento de un intermedio entre las etapas.

25 En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un disolvente alcohólico o el mismo disolvente alcohólico y sin aislamiento de un intermedio entre las etapas (1)-(3).

En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico o el mismo disolvente alcohólico y sin aislamiento de un intermedio entre las etapas (1)-(4).

30 En una realización, el disolvente usado en los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva es terc-butanol.

En una realización, los procedimientos proporcionados en la presente memoria descriptiva son útiles para preparar un compuesto de fórmula I que tiene la estructura de fórmula II:



35 o sus sales, hidratos, clatratos, profármacos, polimorfos, estereoisómeros, incluidos enantiómeros, diastereómeros, racematos o mezclas de estereoisómeros, en la cual:

$R_1$  es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir,  $-(CH_2CH_2O)_nR^6$  o cualquier grupo biohidrolizable;

X es en cada aparición independientemente F, Cl, Br o I; y

40 m es un número entero de 1 a 5,

que comprende las etapas de:

- (1) hacer reaccionar un éster metílico de ácido cianobenzoico con hidroxilamina;
- (2) acilación con un cloruro de halobenzoilo;
- (3) condensación; y

5 (4) hidrólisis del éster metílico.

En una realización, X es F.

En otra realización, m es 1.

En otra realización, X es F y m es 1.

En otra realización, m es 1 y X es F en la posición orto.

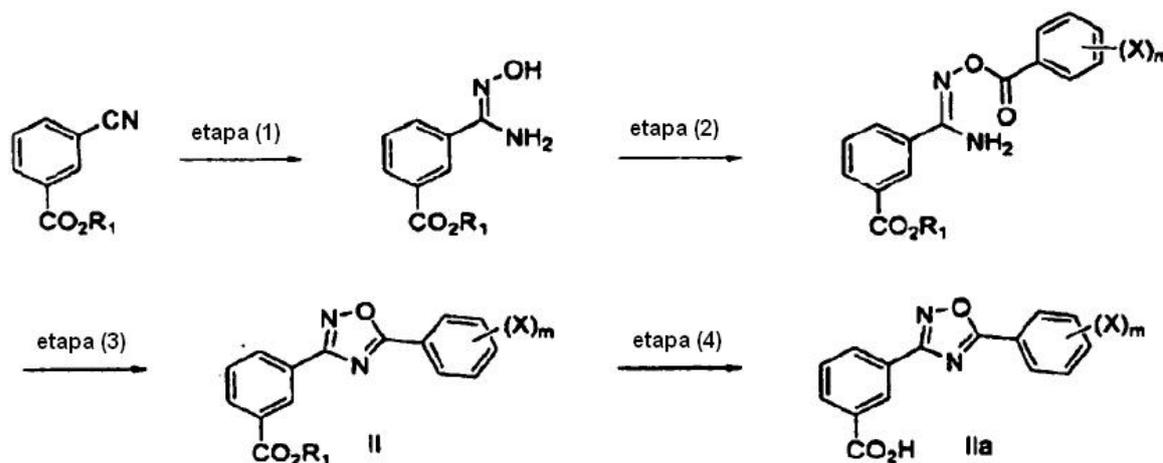
10 En otra realización, m es 1 y X es F en la posición meta.

En otra realización, m es 1 y X es F en la posición para.

En otra realización, R<sub>1</sub> es H.

15 En una realización, se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para preparar compuestos de fórmula I, que incluyen compuestos que tienen la estructura de fórmulas II y IIa, que comprenden las etapas expuestas en el Esquema 1:

Esquema 1



20 en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, cualquier grupo biohidrolizable o cualquier grupo bloqueante adecuado conocido por un experto en la técnica, en que la etapa (4) es una etapa de hidrólisis opcional cuando R<sub>1</sub> es distinto de H;

X en cada aparición es independientemente F, Cl, Br o I; y

m es un número entero de 1 a 5.

Las etapas (1)-(3) se llevan a cabo en el mismo disolvente alcohólico.

25 En una realización del Esquema 1, X es F.

En otra realización del Esquema 1, m es 1

En otra realización del Esquema 1, X es F y m es 1.

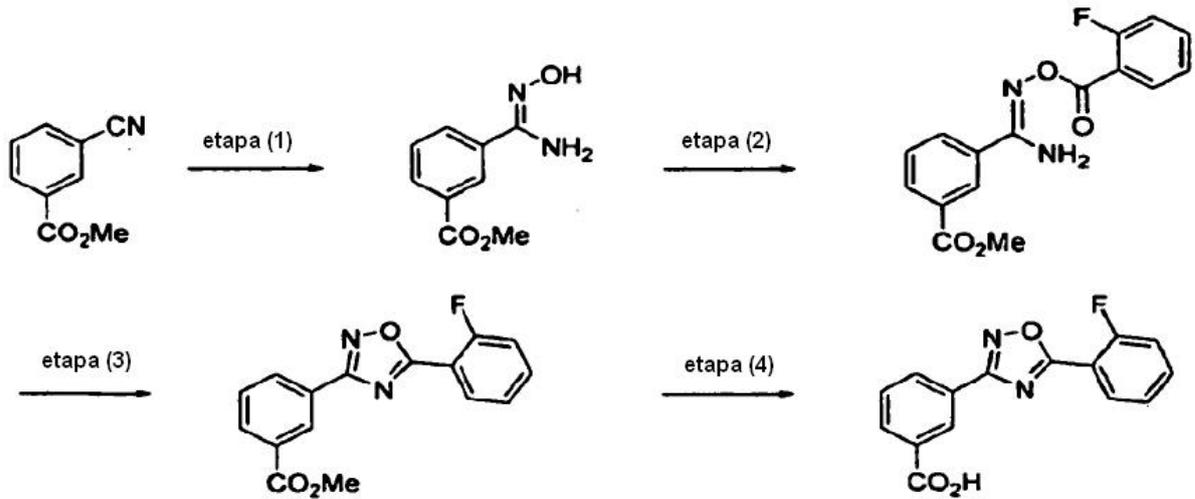
En otra realización del Esquema 1, X es F en la posición orto.

En otra realización del Esquema 1, X es F en la posición meta.

30 En otra realización del Esquema 1, X es F en la posición para.

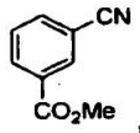
- En otra realización del Esquema 1, R<sub>1</sub> es metilo.
- En otra realización del esquema 1, las etapas (1)-(3) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico.
- En una realización del Esquema 1, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico.
- En una realización del Esquema 1, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en el mismo disolvente alcohólico.
- 5 En otra realización del Esquema I, las etapas (1)-(3) se llevan a cabo sin aislamiento de un intermedio.
- En otra realización del Esquema 1, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo sin aislamiento de un intermedio.
- En otra realización del Esquema 1, las etapas (1)-(3) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico o el mismo disolvente orgánico y sin aislamiento de un intermedio entre las etapas.
- 10 En otra realización del Esquema 1, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico o el mismo disolvente orgánico y sin aislamiento de un intermedio entre las etapas (1)-(3).
- En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un único disolvente orgánico alcohólico o el mismo disolvente alcohólico y sin aislamiento de un intermedio entre las etapas (1)-(4).
- En una realización del Esquema 1, el disolvente usado es metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, propanol, butanol o alcohol terc-amílico.
- 15 En una realización particular del Esquema 1, el disolvente usado es terc-butanol..
- En una realización del Esquema 1, la etapa (1) comprende hacer reaccionar éster metílico de ácido 3-cianobenzoico con hidroxilamina acuosa en terc-butanol. En una realización particular, se usa hidroxilamina acuosa al 50% en la etapa (1). En otra realización, la hidroxilamina acuosa es añadida al éster metílico de ácido 3-cianobenzoico y terc-butanol a aproximadamente 40-45°C. En otra realización, la mezcla de reacción de la etapa (1) es agitada durante aproximadamente 2 horas.
- 20 En otra realización del Esquema 1, la etapa (2) comprende hacer reaccionar el producto de la etapa (1) con un cloruro de halobenzoilo en trietilamina y terc-butanol. En una realización particular, el cloruro de halobenzoilo es cloruro de fluorobenzoilo, más particularmente cloruro de 2-fluorobenzoilo. En otra realización, la mezcla de reacción de la etapa (2) es adicionalmente diluida con terc-butanol fundido. En otra realización, la reacción de la etapa (2) se lleva a cabo a una temperatura de menos de 40°C y, en una realización particular, a aproximadamente 30-35°C. En otra realización, la mezcla de reacción de la etapa (2) se agita durante al menos aproximadamente 2 horas. En ciertas realizaciones, puede ser añadido trietilamina o cloruro de halobenzoilo adicional a la mezcla de reacción de la etapa (2) para conducir la reacción hasta la compleción.
- 25 En otra realización del Esquema 1, la etapa (3) comprende llevar a reflujo el producto de la etapa (2) en terc-butanol. En una realización particular, la etapa (3) comprende llevar a reflujo el producto de la etapa (2) en terc-butanol a aproximadamente 82°C. En otra realización, la etapa (3) comprende cristalizar el producto de anillo cerrado mediante la adición de agua a aproximadamente 60-65°C. En otra realización, la suspensión resultante es enfriada a temperatura ambiente filtrada, lavada con terc-butanol/agua (50/50 v/v) y secada a vacío.
- 30 En otra realización del Esquema 1, la etapa (4) comprende hidrolizar el éster metílico del producto de la etapa (3) en la correspondiente sal de sodio mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso en terc-butanol. En una realización, la hidrólisis del éster metílico del producto de la etapa (3) se lleva a cabo en hidróxido de sodio acuoso y terc-butanol a aproximadamente 68-72°C. En una realización adicional, la etapa (4) comprende convertir la sal de sodio en el ácido libre filtrando solución de sal de sodio caliente a través de un filtro en línea (por ejemplo, un filtro en línea de 5 micrómetros) y acidificando con ácido sulfúrico a aproximadamente pH 1-3. En todavía una realización adicional, la etapa (4) comprende convertir la sal de sodio en el ácido libre filtrando sal de sodio caliente a través de un filtro en línea (por ejemplo, un filtro en línea de 1 micrómetro) y acidificando con ácido clorhídrico aproximadamente al 10-15% a aproximadamente pH 1-3 seguido de agitación a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 1 hora. En una realización adicional, el ácido libre es aislado usando un filtro Rosenmund y lavado con terc-butanol acuoso y agua, seguido de secado (por ejemplo, con un secador de paletas o un secador de doble cono) o centrifugando.
- 35 En otra realización del Esquema 1, la etapa (4) comprende hidrolizar el éster metílico del producto de la etapa (3) en la correspondiente sal de sodio mediante la adición de hidróxido de sodio acuoso en terc-butanol. En una realización, la hidrólisis del éster metílico del producto de la etapa (3) se lleva a cabo en hidróxido de sodio acuoso y terc-butanol a aproximadamente 68-72°C. En una realización adicional, la etapa (4) comprende convertir la sal de sodio en el ácido libre filtrando solución de sal de sodio caliente a través de un filtro en línea (por ejemplo, un filtro en línea de 5 micrómetros) y acidificando con ácido sulfúrico a aproximadamente pH 1-3. En todavía una realización adicional, la etapa (4) comprende convertir la sal de sodio en el ácido libre filtrando sal de sodio caliente a través de un filtro en línea (por ejemplo, un filtro en línea de 1 micrómetro) y acidificando con ácido clorhídrico aproximadamente al 10-15% a aproximadamente pH 1-3 seguido de agitación a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 1 hora. En una realización adicional, el ácido libre es aislado usando un filtro Rosenmund y lavado con terc-butanol acuoso y agua, seguido de secado (por ejemplo, con un secador de paletas o un secador de doble cono) o centrifugando.
- 40 El progreso de las reacciones descritas en la presente memoria descriptiva puede ser verificado mediante cualquier método conocido por un experto en la técnica que incluyen, aunque sin limitación, cromatografía de capa fina (TLC), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) o métodos espectroscópicos (por ejemplo, <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN, IR, Raman, MS).
- 45 En una realización, se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos para preparar ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]benzoico, que comprenden las etapas expuestas en el Esquema 2:

Esquema 2



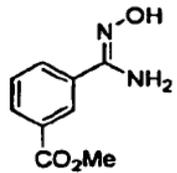
En una realización, se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos útiles para preparar un compuesto de fórmula II, que comprende realizar las siguientes etapas:

(1) hacer reaccionar el éster metílico de ácido cianobenzoico:

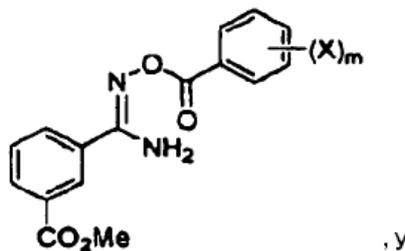


5

con hidroxilamina, para proporcionar:

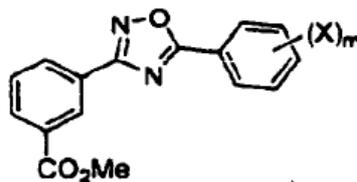


seguido de (2) acilación con un cloruro de halobenzoilo, para proporcionar:



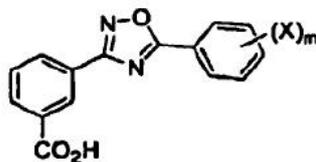
, y

10 seguido de (3) condensación para proporcionar:

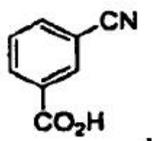


Las etapas (1)-(3) se llevan a cabo en el mismo disolvente alcohólico.

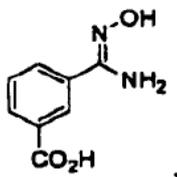
En otra realización, los procedimientos proporcionados en la presente memoria descriptiva comprenden adicionalmente (4) hidrólisis del éster metílico para proporcionar:



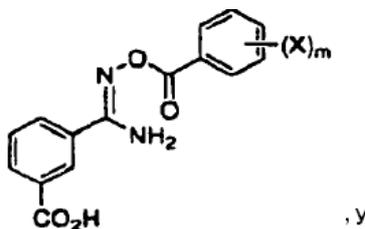
- En una realización, X es F.
- 5 En otra realización, m es 1.
- En otra realización, X es F y m es 1.
- En otra realización, X es F y m es 1.
- En otra realización, m es 1 y X es F en la posición orto.
- En otra realización, m es 1 y X es F en la posición meta.
- 10 En otra realización, m es 1 y X es F en la posición para.
- En otra realización, las etapas (1)-(3) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico.
- En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico.
- En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en el mismo disolvente alcohólico.
- En otra realización, las etapas (1)-(3) o las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en terc-butanol.
- 15 En otra realización, las etapas (1)-(3) se llevan a cabo sin aislamiento de un intermedio.
- En otra realización, las etapas (1)-(4) se llevan a cabo sin aislamiento de un intermedio.
- En otra realización, las etapas (1)-(3) o las etapas (1)-(4) se llevan a cabo en un único disolvente alcohólico o el mismo disolvente orgánico y sin aislamiento de un intermedio.
- 20 En una realización, el disolvente usado es metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, propanol, butanol o alcohol terc-amílico.
- En una realización particular, el disolvente usado es terc-butanol.
- En una realización, el compuesto de fórmula II es ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico.
- En otra realización, la síntesis se lleva a cabo en un recipiente de reacción único (es decir, una síntesis en "un solo reactor").
- 25 En una realización, se proporcionan en la presente memoria descriptiva procedimientos útiles para preparar un compuesto de fórmula II, que comprenden realizar las siguientes etapas en un único recipiente de reacción:
- hacer reaccionar ácido cianobenzoico:



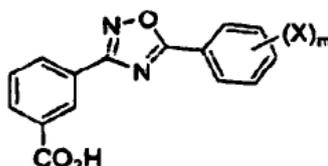
con hidroxilamina, para proporcionar:



seguido de acilación con cloruro de halobenzoilo, para proporcionar:



seguido de reflujo para proporcionar:



- 5 En una realización, el compuesto es ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico.

Las realizaciones descritas en la presente memoria descriptiva se ilustran adicionalmente mediante los ejemplos expuestos a continuación.

Los materiales y reactivos de partida útiles en los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva pueden ser obtenidos de fuentes comerciales y preparados usando métodos conocidos por un experto en la técnica.

## 10 Ejemplo

3-[5-(2-Fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoato de metilo

Tanda 1

Se introdujeron 3-cianobenzoato de metilo (105 kg) y terc-butanol fundido en un reactor seco. Se añadió hidroxilamina acuosa al 50% (43 l, 47,4 kg) a la solución transparente de 3-cianobenzoato de metilo en terc-butanol fundido en una atmósfera inerte durante aproximadamente 2 horas y 48 minutos. La temperatura máxima de la tanda durante la adición de hidroxilamina acuosa al 50% fue de aproximadamente 43°C. La velocidad de adición de hidroxilamina acuosa al 50% varió desde aproximadamente 9 l por hora al comienzo de la adición hasta aproximadamente 30 l por hora. La temperatura de la tanda se mantuvo mediante la alteración del punto de ajuste del encamisado sobre el reactor. En particular, el punto de ajuste se cambió desde aproximadamente 40,5°C al comienzo de la adición hasta aproximadamente 29,6°C a medida que aumentaba la velocidad de adición. La reacción se estimó completa (es decir, menos de aproximadamente 0,5% de éster) después de agitar durante aproximadamente 4 h oras a aproximadamente 40-45°C.

La tanda fue transferida a un reactor seco y atrapada con aproximadamente 10 l de terc-butanol fundido. El punto de ajuste del encamisado se disminuyó desde aproximadamente 33°C cuando la tanda fue recibida por el reactor seco hasta aproximadamente 27°C después de que se completó la transferencia. Se observó una cristalización parcial de la tanda que no se vio adversamente afectada por la agitación. La tanda se enfrió a aproximadamente 34,4°C y se introdujo trietilamina (72,6 kg, 100 l) en el reactor. El punto de ajuste de temperatura del encamisado se elevó desde aproximadamente 20,4°C hasta aproximadamente 31,0°C para mantener la temperatura de la tanda en el intervalo de aproximadamente 30-35°C. A continuación de un aclarado en línea con terc-butanol fundido (10 l), se introdujo en la tanda cloruro de 2-fluorobenzoilo (113,7 kg, 86,0 l). La velocidad de adición durante el primer tercio de la introducción fue de aproximadamente 25 l por hora. La temperatura de entrada en el encamisado se rebajó hasta aproximadamente 15°C durante este período y la temperatura de la tanda permaneció a aproximadamente 34,6°C. La adición estuvo completada después de aproximadamente 5,5 horas. La temperatura máxima de la tanda durante la adición fue de aproximadamente 38,8°C. La velocidad de adición se ralentizó al final de la adición, siendo añadidos los últimos 27 litros de 2-fluorobenzoilo a aproximadamente 11 l por hora. La reacción se estimó completada (es decir, menos de aproximadamente 0,5% de 3-amidinobenzoato de metilo) después de agitar durante aproximadamente 2 horas a 30-35°C.

La tanda se calentó seguidamente a la temperatura de reflujo (aproximadamente 82°C) durante aproximadamente 1 hora y 42 minutos y se agitó durante aproximadamente 18 horas adicionales. Durante la agitación, algo de producto cristalizó parcialmente para formar una suspensión. La suspensión se enfrió hasta aproximadamente 40°C para permitir la toma de muestras, durante la cual se produjo una cristalización completa. La tanda se volvió a calentar a la temperatura de reflujo y se agitó durante aproximadamente 1 hora y 50 minutos. La tanda se enfrió seguidamente

## ES 2 404 348 T3

5 durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 69°C y se añadieron lentamente 630 l de agua purificada durante aproximadamente 4 horas y 15 minutos mientras la temperatura de la tanda se mantenía entre aproximadamente 66-69°C. La suspensión se enfrió a aproximadamente 22,4°C durante aproximadamente 3 horas y 14 minutos y se transfirió a filtros cerámicos de 2x200 l equipados con paños de filtración de polipropileno de malla 25-30 µ. La transferencia del material desde el recipiente a los filtros se completó después de aproximadamente 55 minutos. Las tortas de filtración se lavaron con terc-butanol acuoso al 50% (210 l), dejando aproximadamente 10 minutos para que el líquido de lavado empapara cada torta de filtración. Las tortas de filtración se secaron seguidamente a vacío durante aproximadamente 5-10 minutos. Se aplicó agua purificada a las tortas de filtración como un líquido de lavado secundario 8158 l por torta) para separar el terc-butanol residual y sal de cloruro de trietilamonio. Los líquidos se separaron después de secar a vacío durante aproximadamente 5 minutos. Las tortas de filtración se secaron a vacío durante aproximadamente 2 horas adicionales y seguidamente se tomaron muestras usando cromatografía líquida. La pureza de las tortas de filtración se determinó que era de aproximadamente 99,6% mediante cromatografía líquida.

15 Después de secar las tortas a vacío durante aproximadamente 8 horas y 25 minutos, la torta húmeda (207,4 kg) se transfirió a una estufa de aire. El secado en la estufa de aire se realizó a aproximadamente 50-55°C durante aproximadamente 52 horas. El rendimiento global de producto aislado fue de aproximadamente 89,9% (174,65 kg), que puede ser ajustado hasta aproximadamente 90,7% después de tener en cuenta el material consumido por la toma de muestras.

### Tanda 2

20 Se introdujeron 3-cianobenzoato de metilo (105 kg) y terc-butanol en un reactor seco. Se introdujo hidroxilamina acuosa al 50% (47,85 kg) en el reactor en una atmósfera inerte durante aproximadamente 3 horas y 29 minutos. La temperatura se mantuvo a aproximadamente 40-45°C durante la adición. La reacción se estimó completada (es decir, menos de aproximadamente 0,5% de éster) después de agitar durante aproximadamente 3 horas y 16 minutos a aproximadamente 40-45°C.

25 La tanda fue transferida a un reactor seco como se describe para la Tanda 1. La tanda se enfrió a aproximadamente 34,4°C y se le introdujo trietilamina (7,26 kg, 100 l). La adición se realizó durante un período de aproximadamente 45 minutos mientras se mantenía la temperatura de la tanda a aproximadamente 30-35°C. La temperatura de entrada en el encamisado se elevó desde aproximadamente 31,4°C hasta aproximadamente 32,6°C durante la adición. Después de un aclarado en línea con terc-butanol fundido, se introdujo cloruro de 2-fluorobenzoilo (113,7 kg, 86,0 l) en la tanda. El cloruro de ácido se añadió durante aproximadamente 3 horas y 27 minutos. Después de aclarar durante aproximadamente 8 horas a 35°C, la reacción se estimó que no estaba completada (es decir, permanecía más de 0,5% de 3-amidinobenzoato de metilo). Seguidamente se añadieron a la tanda un 1,5% en peso de las cargas originales de trietilamina y cloruro de 2-fluorobenzoilo. Cada una de las cargas adicionales iba acompañada de un aclaro en línea de terc-butanol (10 l). No se realizó ningún enfriamiento adicional durante la adición del cloruro de ácido. La temperatura de la tanda se mantuvo a aproximadamente 30-35°C con una variación de la temperatura del encamisado en el intervalo de aproximadamente 30,3°C a aproximadamente 33,0°C. La reacción se estimó que estaba completada (es decir, menos de aproximadamente 0,5% de 3-amidinobenzoato de metilo) después de agitar durante aproximadamente 2 horas a 30-35°C.

40 La tanda se calentó a la temperatura de reflujo (aproximadamente 83°C) durante aproximadamente 1 hora y 44 minutos y se agitó durante aproximadamente 18 horas. Como con la Tanda 1, cristalizaron completamente sólidos durante el enfriamiento para la toma de muestras. La tanda se volvió a calentar a la temperatura de reflujo y se agitó durante aproximadamente 1 hora y 2 minutos. La tanda seguidamente se enfrió durante aproximadamente 2 horas y 20 minutos a aproximadamente 69,2°C y se añadieron lentamente 630 l de agua purificada durante aproximadamente 4 horas y 3 minutos mientras la temperatura de la tanda se mantenía entre aproximadamente 65,6-69,2°C. La suspensión se enfrió a aproximadamente 23,4°C durante aproximadamente 3 horas y 30 minutos y el contenido se transfirió a filtros cerámicos duales como se describió para la Tanda 1. La transferencia de material se completó después de aproximadamente 5 horas y 6 minutos. Las tortas de filtración se lavaron con terc-butanol acuoso aproximadamente al 50% (2 volúmenes por torta) dejando 10 minutos para que el líquido de lavado empape cada torta antes de secar a vacío. La filtración se completó después de aproximadamente 1 hora y 40 minutos. Se aplicó agua purificada a las tortas como el lavado final. Los líquidos se retiraron secando a vacío durante aproximadamente 10 minutos. Las tortas se secaron a vacío durante aproximadamente 2 horas y 5 minutos adicionales y seguidamente se tomaron muestras usando cromatografía líquida. La pureza de las tortas se determinó que era de aproximadamente 99,5% y 99,6%, respectivamente, por cromatografía líquida.

55 Después de secar las tortas a vacío durante aproximadamente 2 horas y 5 minutos adicionales, la torta húmeda (191,5 kg) fue transferida a una estufa de aire. El secado en la estufa de aire se realizó a aproximadamente 50-55°C durante aproximadamente 48 horas. El rendimiento global de producto aislado fue de aproximadamente 92,5% (179,7 kg).

### Tanda 3

En un recipiente de reacción se introdujeron éster metílico de ácido 3-cianobenzoico (52,5 kg) y terc-butanol fundido

(228 kg). El recipiente se selló y la temperatura de la tanda se ajustó a aproximadamente 40-45°C y se puso en marcha el agitador. Se introdujo hidroxilamina acuosa al 50% (24 kg) en el reactor en una atmósfera inerte durante 2 horas y 40 minutos. La temperatura se mantuvo a aproximadamente 40-45°C durante la adición. La reacción se completó después de agitar durante aproximadamente 5 horas adicionales a aproximadamente 42°C.

- 5 La tanda se enfrió a 30-35°C durante la adición. La tanda se agitó durante 2 horas y 10 minutos adicionales a 32°C y la reacción se completó.

La tanda se calentó a la temperatura de reflujo (aproximadamente 83-86°C) durante aproximadamente 50 minutos y se agitó durante aproximadamente 18 horas a aproximadamente 81°C. La tanda seguidamente se enfrió durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 65-70°C. La suspensión se enfrió a aproximadamente 22°C durante aproximadamente 2 horas y 15 minutos y el contenido se transfirió a un filtro de centrifugadora (2 tandas). La filtración se completó después de aproximadamente 1 hora y 40 minutos. Las tortas de filtración se lavaron con terc-butanol acuoso aproximadamente al 50% (90 kg por torta) durante aproximadamente 20 minutos. Se aplicó agua purificada (79 kg por torta) a las tortas como el lavado final. Las tortas se secaron a aproximadamente 900 rpm durante aproximadamente 1 hora y 5 minutos y seguidamente se descargaron en un tambor. La pureza de la rota húmeda (91,5 kg, LOD = 5% p/p) se determinó que era de aproximadamente 99,75% en área, mediante cromatografía líquida.

10

15

Ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoico

Tanda 1

En un recipiente de reacción se introdujo 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoato de metilo (74,0 kg), el recipiente se selló, se vació y se purgó. El punto de ajuste del encamisado se ajustó a aproximadamente 35°C y se puso en marcha el agitador en el recipiente. Se introdujeron terc-butanol fundido (222 l, 3 vol.) y agua purificada (355 l, 4,8 vol.) en el recipiente. Estas cargas estuvieron seguidas de la adición de solución acuosa al 25,1% p/p de hidróxido de sodio (43,5 kg, 1,1 equiv. moles) y un aclarado en línea con agua purificada adicional (100 l, 1,35 moles). La temperatura de la tanda cayó desde aproximadamente 39,0°C hasta aproximadamente 38,8°C durante la adición. La temperatura de la tanda se elevó hasta aproximadamente 63-67°C durante aproximadamente 1 hora y 54 minutos y seguidamente se ajustó a aproximadamente 68-72°C durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se agitó durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 68-72°C. La solución seguidamente se enfrió a aproximadamente 40-45°C durante aproximadamente 5 horas y 11 minutos. La solución seguidamente se volvió a calentar a aproximadamente 68-72°C siguiendo el procedimiento anterior durante aproximadamente 3 horas y 33 minutos.

20

25

30

La temperatura del encamisado en el recipiente de reacción se ajustó a aproximadamente 60°C, se puso en marcha el agitador y el líquido caliente se transfirió a través de un filtro de 1 micrómetro a aproximadamente 70°C bajo una presión ligera positiva de nitrógeno (presión manométrica de 0,10 a 0,39 bares). La temperatura del producto cayó hasta aproximadamente 64,3°C durante la transferencia, que se completó en aproximadamente 45 minutos. Se introdujo en el recipiente agua purificada (61 l, 0,82 vol.) y el contenido se calentó a aproximadamente 68-72°C.

35

La temperatura de la tanda se ajustó a aproximadamente 69,4°C y se trató con ácido sulfúrico al 13,9% p/p (100,7 kg, 1,15 equiv. moles) durante aproximadamente 4 horas y 18 minutos. La temperatura de la tanda se mantuvo a aproximadamente 68,0-70,8°C durante la adición. La adición de ácido estuvo seguida de un aclarado en línea con agua purificada (50 l, 0,68 vol.) y se continuó la agitación se continuó a aproximadamente 68-72°C durante aproximadamente 31 minutos adicionales.

40

La tanda se enfrió de una forma lineal desde aproximadamente 69,2°C hasta aproximadamente 41,2°C durante aproximadamente 4 horas y 10 minutos. El agitador en un filtro/secador Rosenmund se elevó hasta la posición más elevada y el punto de ajuste del encamisado se ajustó a aproximadamente 40°C. La suspensión se transfirió al filtro/secador en dos partes. Se aplicó una presión constante de nitrógeno a la primera parte (presión manométrica de menos de aproximadamente 1 bar). La presión varió en el intervalo de aproximadamente 1,65 a aproximadamente 1,99 bares durante la transferencia, que se completó en aproximadamente 1 hora y 5 minutos. La segunda parte de la suspensión fue transferida a la parte superior de la torta de filtración y el material compuesto se agitó brevemente para homogeneizar la tanda. La segunda parte se filtró usando una presión de nitrógeno de aproximadamente 1,80 a aproximadamente 2,00 bares y la torta de filtración se extrajo del líquido después de aproximadamente 3 horas. La torta se lavó con solución acuosa caliente de terc-butanol (352 kg, 5 vol.) a aproximadamente 38-42°C y 3X de agua purificada caliente (370 l, 5 vol.) a aproximadamente 65-70°C.

45

50

La temperatura del filtro/secador se ajustó a aproximadamente 43°C y el producto se secó a vacío con agitación periódica durante aproximadamente 26 horas. La pureza se determinó que era de aproximadamente 99,7%. El rendimiento global de producto aislado fue de aproximadamente 74,4% (52,45 kg).

55 Tanda 2

En un recipiente de reactor se introdujo 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoato de metilo (47 kg, torta húmeda) y terc-butanol fundido (111,4 kg). El recipiente se selló y la temperatura de la tanda se ajustó a 30-40°C y

## ES 2 404 348 T3

se puso en marcha el agitador. Se introdujo agua purificada (51,6 kg) en el recipiente. Esta introducción estuvo seguida de la adición de solución acuosa al 3,45% p/p de hidróxido de sodio (202,4 kg). La temperatura de la tanda se elevó hasta aproximadamente 67-73°C durante aproximadamente 1 hora y seguidamente se agitó durante 3 horas a aproximadamente 70°C.

- 5 La tanda se filtró con una bolsa de filtración de polipropileno de 1 micrómetro bajo libera presión positiva de nitrógeno y seguidamente se transfirió a un nuevo reactor. En el recipiente se introdujo agua purificada (146 kg) y la tanda se calentó a aproximadamente 68-72°C.

10 En la tanda se introdujo ácido clorhídrico acuoso al 10,7% durante aproximadamente 4 horas. La temperatura de la tanda se mantuvo a aproximadamente 68-72°C durante la adición. El pH de la tanda se determinó que era de aproximadamente 2,2, por medio de un peachímetro y se continuó la agitación a aproximadamente 70°C durante aproximadamente 2 hora adicional.

15 La tanda se enfrió de una forma lineal desde 70°C hasta 60°C durante aproximadamente 2 horas. La tanda a aproximadamente 60°C se enfrió de una forma lineal desde 60°C hasta aproximadamente 40°C durante aproximadamente 2 horas. La tanda se agitó durante 2 horas adicionales a 40°C y la suspensión se transfirió a un filtro de centrifugación. La filtración se completó después de aproximadamente 30 minutos. Las tortas de filtración se lavaron con terc-butanol acuoso aproximadamente al 42% p/p (165 kg) durante aproximadamente 30 minutos. Se aplicó agua purificada (118 kg, 40°C) a las tortas como el lavado final. Las tortas se secaron a aproximadamente 900 rpm durante aproximadamente 1 hora y seguidamente se descargaron en un tambor.

20 Las tortas húmedas se transfirieron a un secador de paletas (un secador de doble cono es también adecuado para esta etapa) y la temperatura del encamisado se ajustó a aproximadamente 70°C. El producto se secó a vacío a aproximadamente 70°C con agitación periódica durante aproximadamente 48 horas. La pureza se determinó que era de aproximadamente 99,8%. El rendimiento global del producto aislado fue de aproximadamente 74% (68,5 kg).

### Tanda 3

25 En un recipiente de reacción se introdujeron 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]oxadiazol-3-il]-benzoato de metilo (10 g) y terc-butanol fundido (128 ml). La temperatura de la tanda se ajustó a 30-40°C y se puso en marcha el agitador. Se introdujo solución acuosa al 4,48% p/p de hidróxido de sodio (32,5 g) en el recipiente durante aproximadamente 30 minutos. La temperatura de la tanda se ajustó a 40-50°C. La temperatura de la tanda se elevó hasta aproximadamente 78-82°C durante aproximadamente 1 hora y seguidamente se agitó durante aproximadamente 1 hora adicional a aproximadamente 78-82°C. La tanda se filtró con un filtro de polietileno de 5 µm bajo ligera presión positiva de nitrógeno y seguidamente se transfirió a un nuevo reactor. La temperatura de la tanda se mantuvo a aproximadamente 78-82°C.

30 En un nuevo recipiente se introdujeron ácido clorhídrico acuoso al 37% (4 ml) y terc-butanol fundido (8 ml). La temperatura se mantuvo a aproximadamente 30-40°C y la mezcla se agitó durante aproximadamente 30 minutos.

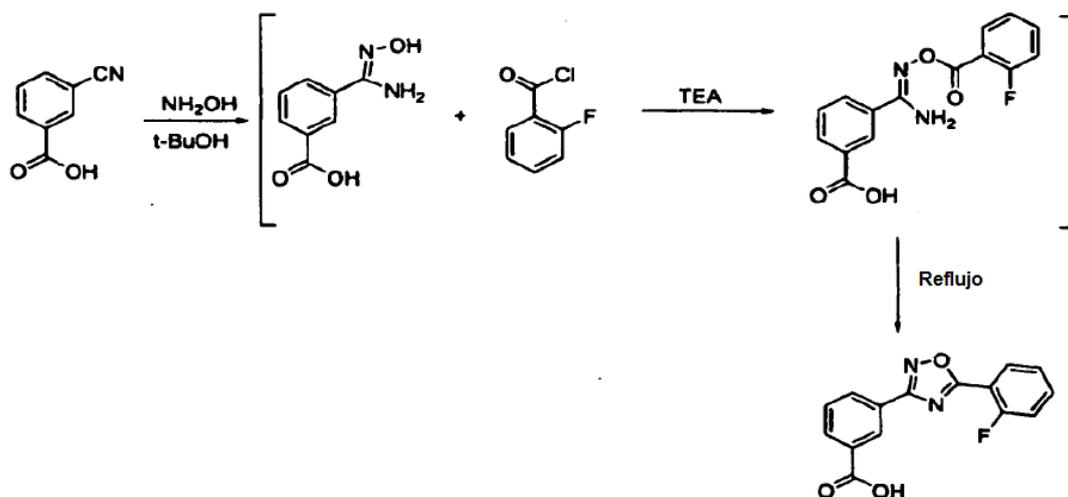
35 En la tanda se introdujo el ácido clorhídrico en terc-butanol durante aproximadamente 4 horas usando una bomba dosificadora. La primera mitad de la carga fue añadida durante aproximadamente 20-30 minutos. La velocidad del agitador se ajustó a aproximadamente 200 rpm. La carga restante se añadió durante aproximadamente 3,5 h oras. la velocidad del agitador se ajustó a aproximadamente 100 rpm. La temperatura de la tanda se mantuvo a aproximadamente 78-82°C durante la adición. El pH de la tanda final se ajustó que era de aproximadamente 1,2 por medio de un peachímetro y se continuó la agitación a aproximadamente 78-82°C durante aproximadamente 1 hora adicional.

40 La tanda se enfrió de una forma lineal desde 78-82°C hasta aproximadamente 70°C durante aproximadamente 1 hora. La tanda a aproximadamente 70°C se enfrió de una forma lineal desde 70°C hasta aproximadamente 50°C durante aproximadamente 4 horas y la velocidad del agitador se ajustó a aproximadamente 80 rpm. La tanda a aproximadamente 50°C se enfrió de una forma lineal desde 50°C hasta aproximadamente 40°C durante aproximadamente 4 horas y la velocidad del agitador se ajustó a aproximadamente 60 rpm. La tanda se agitó durante 4 horas adicionales a 40°C.

45 La temperatura del filtro se ajustó a aproximadamente 40-45°C. La suspensión fue transferida a un filtro. La filtración se completó después de aproximadamente 1 minuto. Las tortas de filtración se lavaron con terc-butanol (50 ml, 50°C) durante aproximadamente 2 minutos. Se aplicó agua purificada (100 ml x 2, 60°C) a las tortas como el lavado final. Las tortas se secaron a aproximadamente 60-70°C bajo vacío durante aproximadamente 12 horas y seguidamente se arrojaron a un contenedor.

50 La pureza por HPLC se determinó que era de aproximadamente 99,9% en área. El rendimiento de producto aislado fue de aproximadamente 95% (9,0 g).

Ácido 3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4]-oxadiazol-3-il]-benzoico: Procedimiento en un reactor



5 En un recipiente de reactor se introdujeron ácido 3-cianobenzoico (7,35 g) y terc-butanol fundido (100 ml). El recipiente se selló y la temperatura de la tanda se ajustó a 60°C y se puso en marcha el agitador. La suspensión se agitó durante 1 h y seguidamente la temperatura de la tanda se ajustó a 40°C. Se introdujo hidroxilamina acuosa al 50% (3,63 g) en el reactor en una atmósfera inerte durante 3 horas. La temperatura de la tanda se mantuvo a 38-41°C durante la adición. La reacción se completó después de agitar durante 18 horas a 40°C.

La tanda se enfrió a 27°C y se introdujo trietilamina (5,56 g) durante 2 minutos. Se añadió cloruro de 2-fluorobenzoylo (7,82 g) durante 3 horas. La temperatura de la tanda se mantuvo a 24-27°C durante la adición. La tanda se agitó durante 4 horas adicionales a 40°C.

10 La tanda se calentó a 79°C durante 30 minutos y se agitó durante 16 horas a aproximadamente 79°C. A la suspensión blanca se añadió agua (100 ml) durante 3 horas mientras la temperatura de la tanda se mantenía a 70°C. En la tanda se introdujeron ácido clorhídrico acuoso al 37% durante 20 minutos. El pH de la tanda se determinó que era de aproximadamente 2,2 por medio de un peachímetro y la agitación a aproximadamente 70°C se continuó durante aproximadamente 1 hora adicional.

15 La tanda se enfrió de una forma lineal desde 70°C hasta 30°C durante 3 horas y la suspensión se transfirió a un filtro. La filtración se completó después de 5 minutos. Las tortas de filtración se lavaron con terc-butanol (50 ml, 40°C) durante 5 minutos. Se aplicó agua purificada (100 ml, 60°C) a las tortas como el lavado final. Las tortas se secaron en una estufa a vacío a 70°C durante 18 horas y seguidamente se extrajeron. La pureza se determinó que era de aproximadamente 98,68%. El rendimiento global de producto aislado era de aproximadamente 76% (10,8 g).

20

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para reparar un ácido 1,2,4-oxadiazol-benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende las etapas de:

(1) hacer reaccionar un éster metílico de ácido cianobenzoico con hidroxilamina;

5 (2) acilación con un cloruro de halobenzoilo;

(3) condensación; y

(4) hidrólisis del éster metílico;

en el que cada etapa de la reacción se lleva a cabo en el mismo disolvente alcohólico.

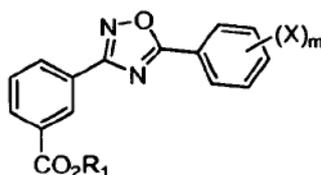
10 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente alcohólico es metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol o alcohol terc-amílico.

3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente alcohólico es isobutanol o terc-butanol.

4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el disolvente alcohólico es terc-butanol.

5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las etapas (1)-(3) se llevan a cabo sin aislamiento de un intermedio.

15 6. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual:

R<sub>1</sub> es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> o cualquier grupo biohidrolizable;

20 R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir;

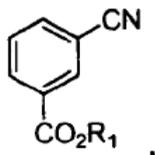
n es un número entero de 1 a 7;

X es en cada aparición independientemente F, Cl, Br o I; y

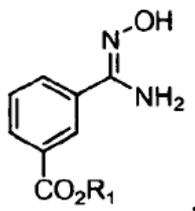
m es un número entero de 1 a 5,

que comprende realizar las siguientes etapas en el mismo disolvente alcohólico:

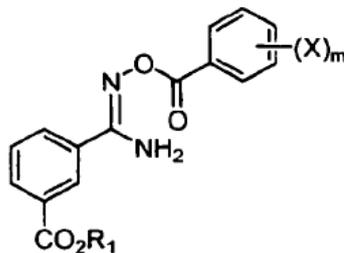
25 (1) hacer reaccionar el éster de ácido cianobenzoico:



con hidroxilamina, para proporcionar:



seguido de (2) acilación con un cloruro de halobenzoilo, para proporcionar:



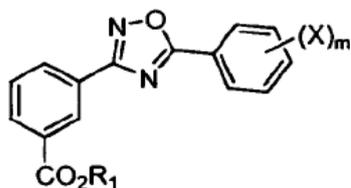
seguido de (3) condensación.

7. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que X es F y/o m es 1.

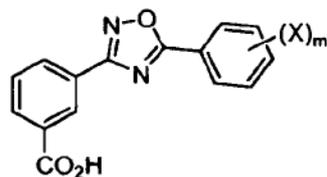
5 8. El procedimiento de la reivindicación 6, en el que el cloruro de halobenzoilo es cloruro de 2-fluorobenzoilo.

9. El procedimiento de la reivindicación 6, que comprende adicionalmente:

(4) hidrólisis del éster de un compuesto de fórmula:



para proporcionar:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la cual:

R<sub>1</sub> es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, -(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup> o cualquier grupo biohidrolizable;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir;

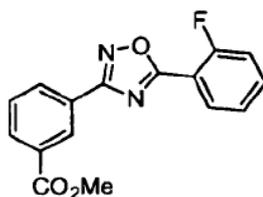
15 n es un número entero de 1 a 7;

X es en cada aparición independientemente F, Cl, Br o I; y

m es un número entero de 1 a 5.

10. El procedimiento de la reivindicación 6 ó 9, en el que R<sub>1</sub> es metilo.

11. El procedimiento de la reivindicación 6, para preparar un compuesto de fórmula:

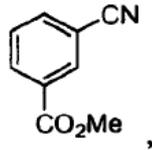


20

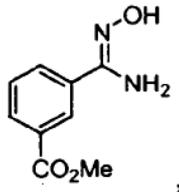
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

que comprende realizar las siguientes etapas en el mismo disolvente alcohólico:

(1) hacer reaccionar el éster metílico de ácido cianobenzoico:

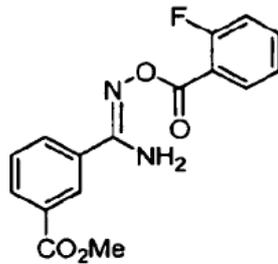


con hidroxilamina, para proporcionar:



5

seguido de (2) acilación con cloruro de 2-fluorobenzoilo, para proporcionar:



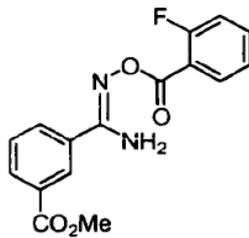
seguido de (3) condensación.

12. El procedimiento de la reivindicación 6 ó 11, en el que el disolvente alcohólico es terc-butanol.

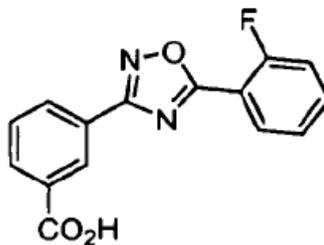
10 13. El procedimiento de la reivindicación 6 ó 11, en el que las etapas (1)-(3) se llevan a cabo sin aislamiento de un intermedio.

14. El procedimiento de la reivindicación 11, que comprende adicionalmente:

(4) hidrólisis del éster metílico de fórmula:



15 para proporcionar:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. El procedimiento de la reivindicación 9 ó 14, en el que la hidrólisis se lleva a cabo en terc-butanol.