

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 812**

51 Int. Cl.:

C07C 231/02 (2006.01)

C07C 237/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2011** **PCT/US2011/052938**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.04.2012** **WO2012047543**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2011** **E 11764650 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016** **EP 2621894**

54 Título: **Método para preparar 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida**

30 Prioridad:

27.09.2010 US 386673 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.06.2017

73 Titular/es:

**E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY
(100.0%)
Chestnut Run Plaza, 974 Center Road, P.O. Box
2915
Wilmington, DE 19805, US**

72 Inventor/es:

BRUENING, JOERG

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 614 812 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

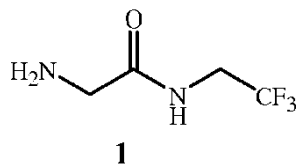
Método para preparar 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un uso de la 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida y sus sales como un material de partida en métodos preparativos.

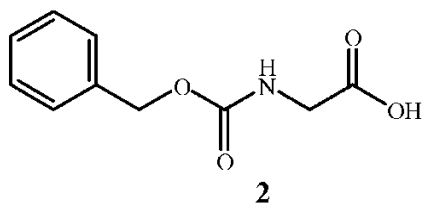
Resumen de la invención

Un compuesto de fórmula 1

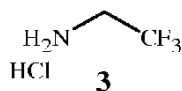


se puede preparar de acuerdo con el siguiente método que comprende

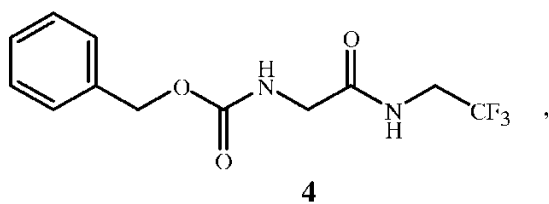
10 (A) poner en contacto un compuesto de fórmula 2



con un compuesto de fórmula 3



y un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto intermedio de fórmula 4 en presencia de una base

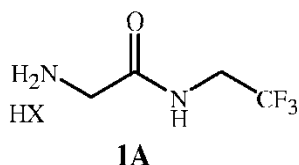


15 (B) poner en contacto el compuesto intermedio de fórmula 4 con hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenolisis para dar un compuesto de fórmula 1,

y (C) opcionalmente poner en contacto el compuesto de fórmula 1 con un ácido de fórmula 5

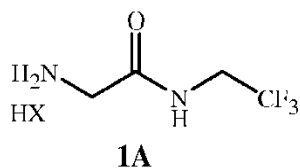


20 en donde X es Cl, Br, CF₃CO₂, CH₃SO₃, (SO₄)_{1/2} o (PO₄)_{1/3} para proporcionar el compuesto de fórmula 1 en forma de sal de HX (es decir, fórmula 1A).



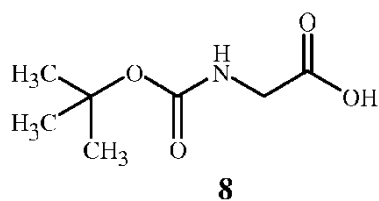
El compuesto *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]carbamato de fenilmetilo (un compuesto de fórmula 4) es útil como un compuesto intermedio para el método descrito antes.

Un compuesto de fórmula 1A

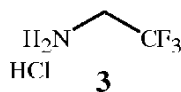


en donde X es Cl, Br, CF_3CO_2 , CH_3SO_3 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$ o $(\text{PO}_4)_{1/3}$, se puede preparar de acuerdo con el siguiente método que comprende

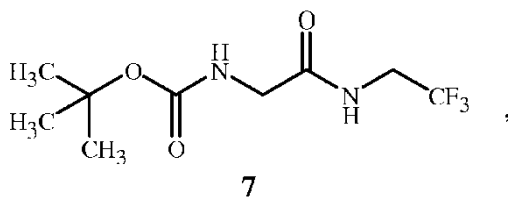
- 5 (A1) poner en contacto un compuesto de fórmula 8



con un compuesto de fórmula 3



y un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto intermedio de fórmula 7 en presencia de una base

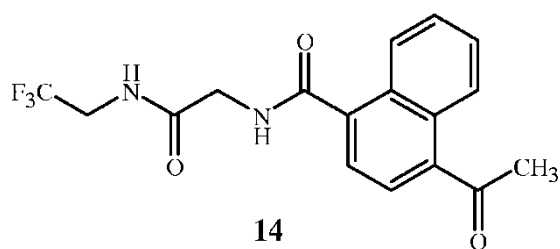


10

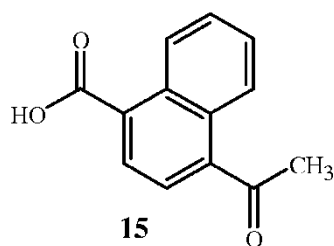
y (B1) poner en contacto el compuesto intermedio de fórmula 7 con un ácido de fórmula 5



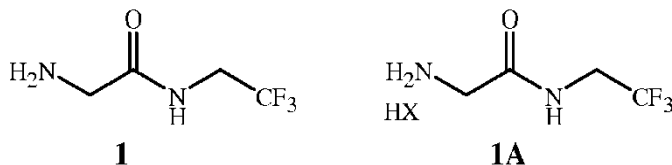
La invención proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula 14



- 15 que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula 15



con un compuesto de fórmula 1 o 1A



en donde X es Cl, Br, CF_3CO_2 , CH_3SO_3 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$ o $(\text{PO}_4)_{1/3}$

y un reactivo de acoplamiento en presencia de una base.

- 5 En la solicitud de patente WO2009/126668, el compuesto de fórmula (14) se prepara en dos etapas por un derivado de cloruro de acilo del compuesto de fórmula 15.

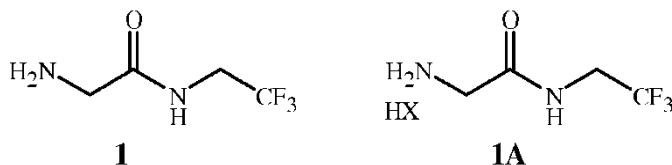
Detalles de la invención

- 10 Como se usa en la presente memoria, los términos “comprende”, “que comprende”, “incluye”, “que incluye”, “tiene”, “que tiene”, “contiene” o “que contiene” o cualquier otra variación de los mismos, se pretende que cubra una inclusión no exclusiva. Por ejemplo, una composición, una mezcla, procedimiento, método, artículo o aparato que comprende una lista de elementos no está necesariamente limitado a solo esos elementos sino que puede incluir otros elementos no citados expresamente o inherentes a dicha composición, mezcla, procedimiento, método, artículo o aparato. Además, salvo que se exponga expresamente lo contrario, “o” se refiere a un o inclusivo y no a un o exclusivo. Por ejemplo, una condición A o B se cumple por una cualquiera de las siguientes: A es verdad (o está presente) y B es falso (o no está presente), A es falso (o no está presente) y B es verdad (o está presente), y tanto A como B son verdad (o están presentes).

- 20 Además, los artículos indefinidos “un” y “una” que preceden un elemento o componente de la invención se pretende que no sean restrictivos en relación con el número de casos (es decir, apariciones) del elemento o componente. Por lo tanto “un” o “una” debe leerse que incluye uno o al menos uno, y la forma singular de la palabra del elemento o componente también incluye el plural salvo que el número signifique obviamente que es singular.

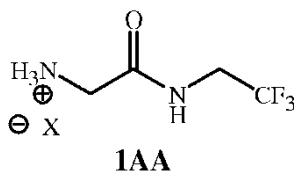
La expresión “reactivo de acoplamiento” se refiere a un reactivo usado para activar un grupo funcional ácido carboxílico para facilitar su condensación con un grupo funcional amina para formar un enlace amida.

Un compuesto de fórmula 1 en forma de sal de HX es un compuesto de fórmula 1A



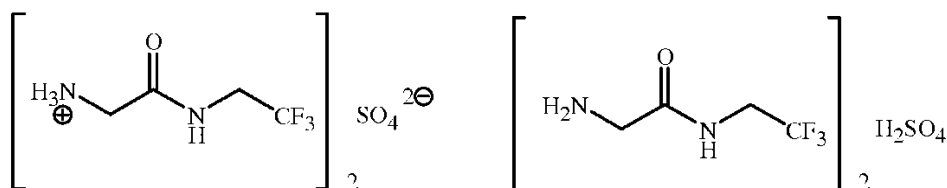
- 25 en donde X es Cl, Br, CF_3CO_2 , CH_3SO_3 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$ o $(\text{PO}_4)_{1/3}$.

El compuesto de fórmula 1A significa que representa una sal del compuesto de fórmula 1 y se puede representar alternativamente como la fórmula 1AA mostrada a continuación:



en donde X es Cl, Br, CF_3CO_2 , CH_3SO_3 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$ o $(\text{PO}_4)_{1/3}$.

- 30 Cuando se indica que X es $(\text{SO}_4)_{1/2}$ significa que el ácido sulfúrico forma una sal de sulfato con el compuesto de fórmula 1 como se muestra a continuación; en donde las dos estructuras corresponden respectivamente a la fórmula 1AA y fórmula 1A.



Un compuesto de fórmula 1 es la 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida. Un compuesto de fórmula 1A es el hidrocloreto de la 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida. Un compuesto de fórmula 4 es el *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]carbamato de fenilmetilo. Un compuesto de fórmula 14 es la 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftaleno-carboxamida.

Las siguientes realizaciones se describen a continuación pero no se considera que sean parte de la invención:

Realización 1.0. El método descrito en la etapa (A) del resumen de la invención en donde los compuestos de fórmulas 2 y 3 y el reactivo de acoplamiento se ponen en contacto en presencia de una base y un disolvente inmiscible con el agua.

Realización 1.1. El método de la realización 1.0, en donde el disolvente inmiscible con el agua comprende acetato de etilo o acetato de isopropilo.

Realización 1.2. El método de la realización 1.1, en donde el disolvente inmiscible con el agua comprende acetato de etilo.

Realización 1.3. El método descrito en la etapa (A) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.0 a 1.3, en donde el reactivo de acoplamiento comprende cloroformiato de isobutilo o *N,N'*-carbonildiimidazol.

Realización 1.4. El método de la realización 1.3, en donde el reactivo de acoplamiento comprende *N,N'*-carbonildiimidazol.

Realización 1.5. El método descrito en la etapa (A) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.0 a 1.4, en donde la base comprende un reactivo básico distinto de un compuesto derivado del reactivo de acoplamiento.

Realización 1.6. El método de la realización 1.5 en donde el reactivo básico comprende trietilamina o *N,N'*-diisopropiletilamina.

Realización 1.7. El método de la realización 1.6 en donde el reactivo básico comprende trietilamina.

Realización 1.8. El método descrito en la etapa (A) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.0 a 1.7, en donde la base deriva del reactivo de acoplamiento y el reactivo de acoplamiento es el *N,N'*-carbonildiimidazol.

Realización 1.9. El método descrito en la etapa (A) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.0 a 1.8, en donde el compuesto de fórmula 2 primero se pone en contacto con el reactivo de acoplamiento para formar una mezcla (es decir, que contiene el acilimidazol de fórmula 6) y después se añade el compuesto de fórmula 3 a la mezcla en presencia de base.

Realización 1.10. El método descrito en la etapa (A) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.0 a 1.9, en donde la mezcla es a una temperatura de al menos aproximadamente 15°C.

Realización 1.11. El método descrito en la etapa (A) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.0 a 1.10, en donde la mezcla es a una temperatura no superior a aproximadamente 40°C.

Realización 1.12. El método descrito en la etapa (A) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.0 a 1.11, en donde la relación molar del reactivo de acoplamiento al compuesto de fórmula 2 es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1.

Realización 1.13. El método descrito en la etapa (A) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.0 a 1.12, en donde la relación molar del compuesto de fórmula 3 al compuesto de fórmula 2 es aproximadamente 1,0.

Realización 1.14. El método descrito en la etapa (B) del resumen de la invención en donde se ponen en contacto el compuesto de fórmula 4 e hidrógeno en presencia de un catalizador de hidrogenolisis y un disolvente inmiscible con el agua.

Realización 1.15. El método de la realización 1.14 en donde el disolvente inmiscible con el agua comprende acetato de etilo o acetato de isopropilo.

- Realización 1.16. El método de la realización 1.15 en donde el disolvente inmiscible con el agua comprende acetato de etilo.
- 5 Realización 1.17. El método descrito en la etapa (B) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.14 a 1.16, en donde el catalizador de hidrogenolisis es un catalizador de metal precioso o un catalizador de metal precioso soportado.
- Realización 1.18. El método de la realización 1.17 en donde el catalizador de hidrogenolisis es paladio sobre carbón.
- Realización 1.19. El método de la realización 1.18 en donde el catalizador de hidrogenolisis es paladio sobre carbón al 5% o 10%.
- 10 Realización 1.20. El método descrito en la etapa (B) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.14 a 1.19, en donde la hidrogenolisis se lleva a cabo a temperatura ambiente.
- Realización 1.21. El método descrito en la etapa (B) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.14 a 1.20, en donde la hidrogenolisis se lleva a cabo a una presión de presión atmosférica a aproximadamente 3,5 kg/cm² (50 psi).
- Realización 1.22. El método de la realización 1.21 en donde la hidrogenolisis se lleva a cabo a presión atmosférica.
- 15 Realización 1.23. El método descrito en la etapa (C) del resumen de la invención en donde el compuesto de fórmula 1 se pone en contacto con un ácido de fórmula 5 en presencia de un disolvente inmiscible con el agua.
- Realización 1.24. El método de la realización 1.23 en donde el disolvente inmiscible con el agua comprende acetato de etilo o acetato de isopropilo.
- 20 Realización 1.25. El método de la realización 1.24 en donde el disolvente inmiscible con el agua comprende acetato de etilo.
- Realización 1.26. El método descrito en la etapa (C) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.23 a 1.25, en donde el ácido de fórmula 5 comprende cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o ácido fosfórico.
- 25 Realización 1.27. El método de la realización 1.26 en donde el ácido de fórmula 5 comprende cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y ácido sulfúrico.
- Realización 1.28. El método de la realización 1.27 en donde el ácido de fórmula 5 comprende cloruro de hidrógeno.
- Realización 1.29. El método de la realización 1.28 en donde el cloruro de hidrógeno está en solución acuosa (es decir, ácido clorhídrico).
- 30 Realización 1.30. El método de la realización 1.28 en donde el cloruro de hidrógeno es anhidro (es decir, cloruro de hidrógeno gaseoso).
- Realización 1.31. El método descrito en la etapa (C) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.23 a 1.30, en donde la mezcla es a una temperatura de al menos aproximadamente 20°C.
- Realización 1.32. El método descrito en la etapa (C) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.23 a 1.31, en donde la mezcla es a una temperatura no superior a aproximadamente 45°C.
- 35 Realización 1.33. El método descrito en la etapa (C) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.23 a 1.32, en donde la relación molar del compuesto de fórmula 1 al ácido de fórmula 5 es al menos aproximadamente 1,0.
- Realización 1.34. El método descrito en la etapa (C) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 1.23 a 1.33, en donde la relación molar del compuesto de fórmula 1 al ácido de fórmula 5 no es superior a aproximadamente 5,0.
- 40 Realización 2.0. El método descrito en la etapa (A1) del resumen de la invención en donde los compuestos de fórmulas 8 y 3 y el reactivo de acoplamiento se ponen en contacto en presencia de una base y un disolvente inmiscible con el agua.
- 45 Realización 2.1. El método de la realización 2.0 en donde el disolvente inmiscible con el agua comprende acetato de etilo o acetato de isopropilo.
- Realización 2.2. El método de la realización 2.1 en donde el disolvente inmiscible con el agua comprende acetato de etilo.
- Realización 2.3. El método descrito en la etapa (A1) del resumen de la invención o una cualquiera de las

realizaciones 2.0 a 2.2, en donde el compuesto de fórmula 8 primero se pone en contacto con el reactivo de acoplamiento para formar una mezcla (es decir, que contiene el acilimidazol de fórmula 9) y después se añade el compuesto de fórmula 3 a la mezcla.

5 Realización 2.4. El método descrito en la etapa (A1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.0 a 2.3, en donde el reactivo de acoplamiento comprende cloroformiato de isobutilo o *N,N'*-carbonildiimidazol.

Realización 2.5. El método de la realización 2.4 en donde el reactivo de acoplamiento comprende *N,N'*-carbonildiimidazol.

10 Realización 2.6. El método descrito en la etapa (A1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.0 a 2.5, en donde la base comprende un reactivo básico distinto de un compuesto derivado del reactivo de acoplamiento.

Realización 2.7. El método de la realización 2.6 en donde el reactivo básico comprende trietilamina o *N,N'*-diisopropiletilamina.

Realización 2.8. El método de la realización 2.7 en donde el reactivo básico comprende trietilamina.

15 Realización 2.9. El método descrito en la etapa (A1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.0 a 2.8, en donde la base deriva del reactivo de acoplamiento y el reactivo de acoplamiento es el *N,N'*-carbonildiimidazol.

20 Realización 2.10. El método descrito en la etapa (A1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.0 a 2.9, en donde el compuesto de fórmula 8 primero se pone en contacto con el reactivo de acoplamiento para formar una mezcla y después se añade el compuesto de fórmula 3 a la mezcla en presencia de base.

Realización 2.11. El método descrito en la etapa (A1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.0 a 2.10, en donde la mezcla es a una temperatura de al menos aproximadamente 15°C.

25 Realización 2.12. El método descrito en la etapa (A1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.0 a 2.11, en donde la mezcla es a una temperatura no superior de aproximadamente 40°C.

Realización 2.13. El método descrito en la etapa (A1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.0 a 2.12, en donde la relación molar del reactivo de acoplamiento al compuesto de fórmula 8 es aproximadamente 1,0.

30 Realización 2.14. El método descrito en la etapa (A1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.0 a 2.13, en donde la relación molar del compuesto de fórmula 3 al compuesto de fórmula 8 es aproximadamente 1,0.

Realización 2.15. El método descrito en la etapa (B1) del resumen de la invención en donde los compuestos de fórmulas 7 y 5 se ponen en contacto en presencia de un disolvente inmiscible con el agua.

35 Realización 2.16. El método de la realización 2.15 en donde el disolvente inmiscible con el agua comprende acetato de etilo o acetato de isopropilo.

Realización 2.17. El método de la realización 2.16 en donde el disolvente inmiscible con el agua comprende acetato de etilo.

40 Realización 2.18. El método descrito en la etapa (B1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.15 a 2.17, en donde el ácido de fórmula 5 comprende cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o ácido fosfórico.

Realización 2.19. El método de la realización 2.18 en donde el ácido de fórmula 5 comprende cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno y ácido sulfúrico.

Realización 2.20. El método de la realización 2.19 en donde el ácido de fórmula 5 comprende cloruro de hidrógeno.

45 Realización 2.21. El método de la realización 2.20 en donde el cloruro de hidrógeno está en solución acuosa (es decir, ácido clorhídrico).

Realización 2.22. El método de la realización 2.20 en donde el cloruro de hidrógeno es anhidro (es decir, cloruro de hidrógeno gaseoso).

Realización 2.23. El método descrito en la etapa (B1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.15 a 2.22, en donde la mezcla es a una temperatura de al menos aproximadamente 20°C.

Realización 2.24. El método descrito en la etapa (B1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.15 a 2.23, en donde la mezcla es a una temperatura no superior a aproximadamente 45°C.

Realización 2.25. El método descrito en la etapa (B1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.15 a 2.24, en donde la relación molar del compuesto de fórmula 7 al ácido de fórmula 5 es al menos aproximadamente 1,0.

Realización 2.26. El método descrito en la etapa (B1) del resumen de la invención o una cualquiera de las realizaciones 2.15 a 2.25, en donde la relación molar del compuesto de fórmula 7 al ácido de fórmula 5 no es superior a aproximadamente 5,0.

Las realizaciones de la presente invención incluyen:

Realización 3.0. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14, en donde los compuestos de fórmulas 1 o 1A y fórmula 15 y el reactivo de acoplamiento se ponen en contacto en presencia de una base y un disolvente polar aprótico miscible con el agua.

Realización 3.1. El método de la realización 3.0 en donde el disolvente polar aprótico miscible con el agua comprende acetonitrilo, tetrahidrofurano o dioxano.

Realización 3.2. El método de la realización 3.1 en donde el disolvente polar aprótico miscible con el agua comprende acetonitrilo.

Realización 3.3. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14 o una cualquiera de las realizaciones 3.0 a 3.2, en donde el reactivo de acoplamiento comprende cloroformiato de isobutilo o *N,N'*-carbonildiimidazol.

Realización 3.4. El método de la realización 3.3 en donde el reactivo de acoplamiento comprende *N,N'*-carbonildiimidazol.

Realización 3.5. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14 o una cualquiera de las realizaciones 3.0 a 3.4, en donde la base comprende un reactivo básico distinto de un compuesto derivado del reactivo de acoplamiento.

Realización 3.6. El método de la realización 3.5 en donde el reactivo básico comprende trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina.

Realización 3.7. El método de la realización 3.6 en donde el reactivo básico comprende trietilamina.

Realización 3.8. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14 o una cualquiera de las realizaciones 3.0 a 3.7, en donde la base deriva del reactivo de acoplamiento y el reactivo de acoplamiento es el *N,N'*-carbonildiimidazol.

Realización 3.9. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14 o una cualquiera de las realizaciones 3.0 a 3.8, en donde el compuesto de fórmula 15 primero se pone en contacto con el reactivo de acoplamiento para formar una mezcla (es decir, que contiene el acilimidazol of fórmula 16) y después se añade el compuesto de fórmula 1 o 1A a la mezcla en presencia de base.

Realización 3.10. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14 o una cualquiera de las realizaciones 3.0 a 3.9, en donde el compuesto de fórmula 1 o 1A se añade a la mezcla como un sólido o una solución en el disolvente polar aprótico miscible con el agua.

Realización 3.11. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14 o una cualquiera de las realizaciones 3.0 a 3.10, en donde el compuesto de fórmula 1 o 1A se añade a la mezcla como una solución o suspensión en agua.

Realización 3.12. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14 o una cualquiera de las realizaciones 3.0 a 3.12, en donde la mezcla es a una temperatura de aproximadamente 20°C.

Realización 3.13. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14 o una cualquiera de las realizaciones 3.0 a 3.12, en donde la mezcla es a una temperatura no superior a aproximadamente 45°C.

Realización 3.14. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14 o una cualquiera de las realizaciones 3.0 a 3.13, en donde la relación molar del reactivo de acoplamiento al compuesto de fórmula 15 es de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1.

Realización 3.15. El método descrito en el resumen de la invención para preparar el compuesto de fórmula 14 o una cualquiera de las realizaciones 3.0 a 3.14, en donde la relación molar del compuesto de fórmula 1 o 1A al compuesto

de fórmula 15 es aproximadamente 1,0.

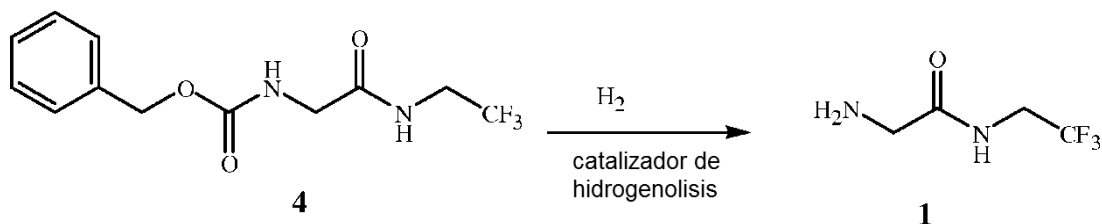
En los siguientes esquemas 1-9 la definición de X en los compuestos de fórmulas 1 a 16 rd como se ha definido antes en el resumen de la invención y la descripción de realizaciones salvo que se indique otra cosa.

En el método descrito antes, se usa un grupo protector de amina carbamato de bencilo (CBZ) en la preparación de un compuesto de fórmula 1 como se muestra en los esquemas 1 y 2. El compuesto de fórmula 1 se puede hacer reaccionar además con ácido para formar la sal de ácido de fórmula 1A como se muestra en el esquema 3 (véase los ejemplos de síntesis 1 y 2).

La etapa B del método implica la eliminación del grupo protector carbamato de bencilo en un compuesto intermedio de fórmula 4 por hidrogenólisis para dar el compuesto amina libre de fórmula 1 como se muestra en el esquema 1.

10

Esquema 1



15

20

La eliminación de los grupos protectores carbamato de bencilo se puede llevar a cabo con una variedad de condiciones de reacción. Véase, por ejemplo, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Syntheses", 2ª ed.; Wiley: New York, 1991. Un método particularmente útil para eliminar el grupo protector bencilo es por hidrogenólisis con hidrógeno, normalmente a presión atmosférica. Se usan habitualmente catalizadores de metales preciosos o catalizadores de metales preciosos soportados. La hidrogenólisis también se puede llevar a cabo por transferencia de hidrógeno con un catalizador de metal precioso soportado y un donador de hidrógeno (es decir, formiato amónico o ciclohexadieno). Estos métodos se describen en Rylander, P. N.; "Hydrogenation Methods", Academic Press: San Diego, 1985. Un catalizador particularmente útil para la hidrogenólisis es paladio sobre carbón (normalmente al 5-10%). Este método se describe en Harada et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 2001, 9, 2709-2726 y Janda et al., *Synthetic Communications* 1990, 20, 1073-1082. El grupo protector carbamato de bencilo también se puede eliminar con ácido como se describe en Lesk et al., *Synthetic Communication* 1999, 28, 1405-1408.

25

El método del esquema 1 se puede llevar a cabo en un intervalo de temperaturas. Típicamente la temperatura de reacción es al menos aproximadamente 20°C o temperatura ambiente. La hidrogenación se puede llevar a cabo en un intervalo de presiones. Típicamente la hidrogenación se lleva a cabo a presión atmosférica usando un balón de hidrógeno. El tiempo necesario para la reacción normalmente es entre 2 y 24 horas dependiendo de la escala de la reacción.

30

En el presente método la mezcla de reacción comprende un disolvente inmiscible con el agua. Los disolventes que se ha encontrado que son particularmente útiles son acetato de etilo y acetato de isopropilo. Los disolventes polares apróticos que son inmiscibles con el agua son particularmente útiles por su capacidad para disolver el material de partida de fórmula 4. La cantidad de disolvente usado es el volumen necesario para disolver el material de partida, normalmente en el intervalo de concentración de 0,5 a 1,0 molar. La mezcla del material de partida y el disolvente se puede calentar a aproximadamente 30°C para ayudar a la disolución del compuesto de fórmula 4 y permitir que la concentración de la mezcla de reacción sea mayor que 0,5 molar.

35

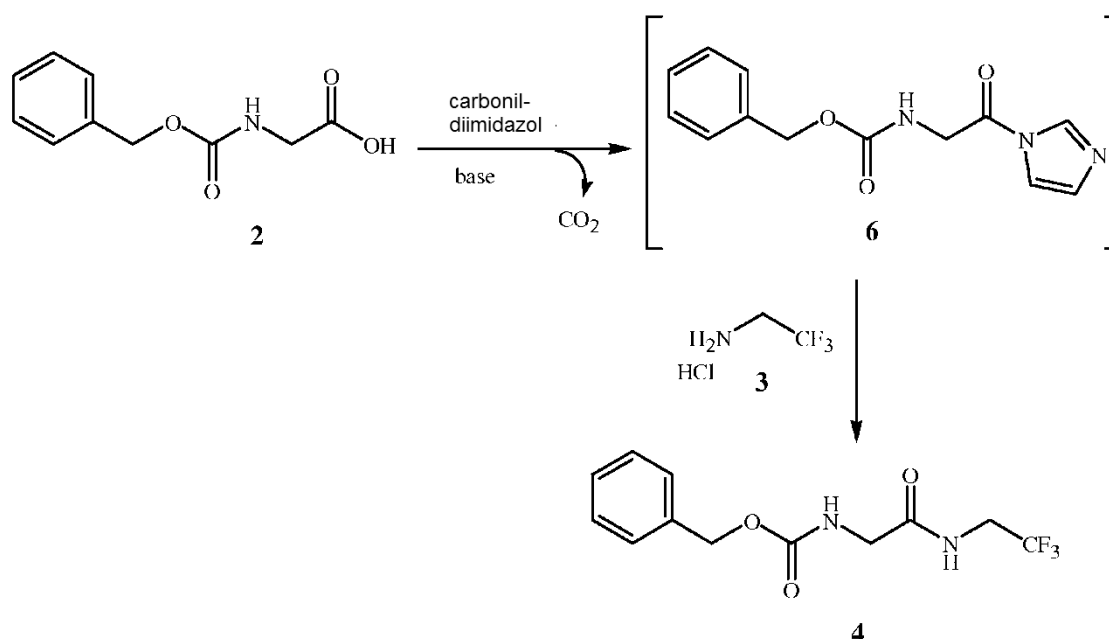
40

El avance de la reacción se puede seguir por métodos convencionales tales como por cromatografía de capa fina, GC, HPLC y análisis de RMN de ^1H de partes alícuotas. Después de completarse la reacción, el producto se separa del catalizador por filtración. La solución resultante contiene el compuesto amina libre de fórmula 1. Esta solución se puede concentrar para aislar el compuesto de fórmula 1. Alternativamente, la solución se puede hacer reaccionar más con ácido como en el esquema 3, para hacer el compuesto de fórmula 1A. Otra alternativa es añadir agua a la solución filtrada en donde el compuesto de fórmula 1 se repartirá en el agua y formará una solución acuosa que se puede separar y usar en reacciones posteriores.

45

La etapa A del método es la reacción del material de partida de fórmula 2 protegido con carbamato de bencilo con un compuesto de fórmula 3 para dar el compuesto de fórmula 4 que se muestra en el esquema 2. La etapa A implica primero la activación del grupo funcional ácido carboxílico del compuesto de fórmula 2 con un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto de acilimidazol de fórmula 6. El compuesto intermedio de acilimidazol de fórmula 6 se puede aislar, pero la mayoría de las veces no se aísla y en su lugar se trata directamente con la amina de fórmula 3 para formar un enlace amida para dar el compuesto de fórmula 4.

Esquema 2



Se puede usar una variedad de reactivos de acoplamiento para preparar el compuesto de fórmula 4. Se ha descubierto que algunos cloroformatos de alquilo y reactivos de carbonil-diheteroarilo son particularmente eficaces para proporcionar altos rendimientos de los compuestos de fórmula 6. Estos reactivos de acoplamiento incluyen cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, *N,N'*-carbonildiimidazol y triflato de 1,1'-carbonilbis(3-metilimidazolio), siendo preferido el *N,N'*-carbonildiimidazol (también denominado carbonildiimidazol). El *N,N'*-carbonildiimidazol (mostrado en el esquema 2) es el reactivo de acoplamiento más eficaz porque proporciona un equivalente de base para neutralizar la sal de amina de fórmula 3. Los reactivos de acoplamiento de éster de cloroformiato requieren la adición de un reactivo básico para neutralizar el ácido generado de la reacción con un compuesto de fórmula 2 y liberar la base libre del compuesto de fórmula 3. Una base especialmente útil para esta reacción es la trietilamina.

La estequiometría de esta reacción implica cantidades equimolares del compuesto de fórmula 2 y el reactivo de acoplamiento y la base. Cuando el *N,N'*-carbonildiimidazol es el reactivo de acoplamiento, evoluciona un equivalente de dióxido de carbono durante la formación del acilimidazol intermedio (compuesto de fórmula 6). También se libera un equivalente de imidazol durante la formación del acilimidazol y reacciona con un equivalente de cloruro de hidrógeno cuando se añade la sal de amina de fórmula 3 a la mezcla de reacción. Por lo tanto, la base puede derivar del reactivo de acoplamiento cuando el reactivo de acoplamiento es el *N,N'*-carbonildiimidazol. Un equivalente de base adicional (reactivo básico no derivado del reactivo de acoplamiento) como trietilamina es opcional cuando el *N,N'*-carbonildiimidazol es el reactivo de acoplamiento. La base adicional (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) acelerará la reacción puesto que es más básica que el imidazol y reacciona más rápido con la sal de cloruro de hidrógeno de fórmula 3 para liberar su forma de base libre para la reacción con el acilimidazol. La relación molar del reactivo de acoplamiento al compuesto de fórmula 2 puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,15, sin embargo, se prefiere una relación de al menos 1,0 para asegurar la formación completa del acilimidazol intermedio de fórmula 6.

La estequiometría de la reacción implica además cantidades equimolares del compuesto de fórmula 3 y el compuesto de fórmula 2. La relación molar del compuesto de fórmula 3 al compuesto de fórmula 2 puede estar en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,15, sin embargo, se prefiere una relación de al menos 1,05 para asegurar la reacción completa del acilimidazol intermedio con el compuesto de fórmula 3.

El orden de adición de los reaccionantes en la etapa A del método es muy importante. El compuesto de fórmula 2 se puede disolver en el disolvente y añadir el reactivo de acoplamiento al mismo, o el reactivo de acoplamiento se puede disolver en el disolvente y añadir el compuesto de fórmula 2 al mismo. Sin embargo, es importante dar suficiente tiempo a la formación del acilimidazol antes de la adición del compuesto de fórmula 3. La formación del acilimidazol normalmente se puede seguir por la evolución de dióxido de carbono gaseoso a lo largo de 1 a 2 horas dependiendo de la escala de la reacción.

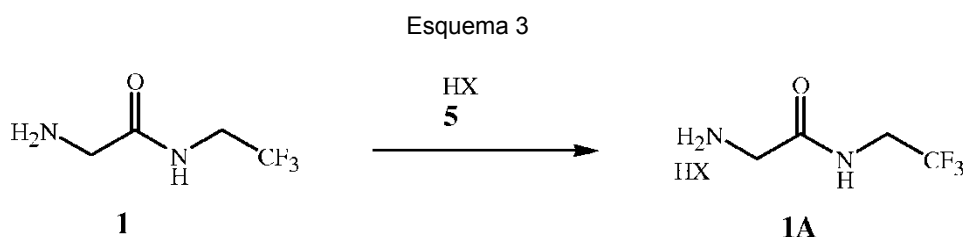
Los compuestos de fórmula 2 y fórmula 3 están disponibles en el comercio. Se prefiere en particular el compuesto de fórmula 3 por su facilidad de manipulación. Se puede usar trifluoroetilamina en su estado neutro, pero es volátil (punto de ebullición 36-37°C) y es menos conveniente.

En el presente método, la mezcla de reacción comprende un disolvente inmiscible con el agua. Los disolventes que se ha encontrado que son particularmente útiles son el acetato de etilo y acetato de isopropilo. Los disolventes polares apróticos que son inmiscibles con el agua son particularmente útiles debido a su capacidad para disolver el material de partida de fórmula 2 y se pueden separar del agua en un tratamiento acuoso. La cantidad de disolvente usada es el volumen necesario para disolver el material de partida, normalmente en el intervalo de concentración de 0,75 a 1,5 molar, siendo particularmente útil la concentración de 1,0 molar.

La reacción del método del esquema 2 se puede llevar a cabo a lo largo de un amplio intervalo de temperaturas. Típicamente, la temperatura de reacción es al menos aproximadamente 15°C y lo más típicamente al menos aproximadamente 20°C. Típicamente la temperatura de reacción no es superior a aproximadamente 40°C y lo más típicamente no es superior a aproximadamente 35°C.

El avance de la reacción se puede seguir por métodos convencionales tales como por cromatografía de capa fina, GC, HPLC y análisis de RMN de ^1H de partes alícuotas. Después de completarse la reacción, la mezcla típicamente se trata por adición de un ácido mineral acuoso tal como ácido clorhídrico. La separación de la fase orgánica, lavado adicional con ácido clorhídrico (1,0 N) para separar el imidazol (y cualquier trietilamina opcional que se añada), secado sobre desecantes tales como sulfato magnésico o tamices moleculares, o secado azeotrópico y después evaporación del disolvente, da el producto de fórmula 4, en forma de un sólido incoloro. La evaporación del disolvente es opcional; cuando se usa el secado azeotrópico, no se separa el disolvente y se continúa adelante con una solución del compuesto de fórmula 4.

La etapa C del método es opcional e implica la reacción de la amina libre de fórmula 1 con un ácido de fórmula 5 para dar la sal de ácido de fórmula 1A como se muestra en el esquema 3.



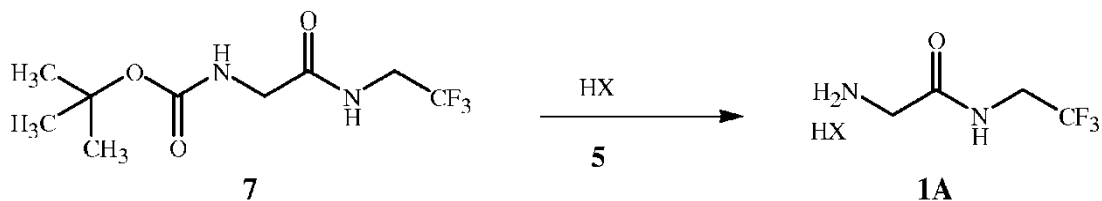
La amina libre de fórmula 1 es sensible al aire. La solución resultante (de la etapa B) del compuesto de fórmula 1 se puede tratar con ácido para producir la sal de ácido de fórmula 1A más estable. El compuesto de fórmula 1A después se aísla por filtración y se seca en un horno con vacío (50-60°C) o se seca al aire. La sal de fórmula 1A se puede almacenar en condiciones ambientales sin los efectos perjudiciales de aumento de peso por la exposición a la humedad y al aire, y problemas de manipulación de una textura pegajosa higroscópica. Véase el ejemplo 12 para la comparación de los compuestos de fórmula 1 y 1A y otras sales.

Se ha descubierto que los ácidos no acuosos de fórmula 5 son particularmente eficaces para proporcionar altos rendimientos de los compuestos de fórmula 1A. Estos ácidos incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, siendo preferido el cloruro de hidrógeno por su bajo coste. El ácido normalmente se burbujea en la mezcla de reacción sin catalizador o en el caso de ácidos líquidos, se añade gota a gota. Los ácidos no acuosos de fórmula 5 se añaden a la solución de disolvente inmiscible con el agua de la etapa B para dar la sal sólida de fórmula 1A que se puede aislar fácilmente por filtración. Alternativamente, los ácidos acuosos de fórmula 5 (por ejemplo, ácido clorhídrico concentrado) se pueden añadir gota a gota a la solución de fórmula 1 de la etapa B para dar una fase acuosa que contiene el compuesto de fórmula 1A. Esta fase acuosa se puede separar del disolvente inmiscible con el agua y usar en posteriores reacciones.

Una alternativa al grupo protector de amina carbamato de bencilo (CBZ) usado en el método de la invención en los esquemas 1 y 2 es el grupo protector de amina carbamato de *tert*-butilo (BOC) mostrado en los esquemas 4 y 5 (véase los ejemplos de síntesis 3 y 4).

En la etapa B del método ilustrado en el esquema 4, un compuesto de fórmula 1A se prepara directamente poniendo en contacto un compuesto de fórmula 7 con un ácido de fórmula 5. La reacción implica tanto la eliminación de un grupo protector carbamato de *tert*-butilo como la formación simultánea de la sal de un grupo funcional amina.

Esquema 4



en donde X es Cl, Br, CF_3CO_2 , CH_3SO_3 , $(\text{SO}_4)_{1/2}$ o $(\text{PO}_4)_{1/3}$.

La estequiometría de esta reacción implica cantidades equimolares del ácido de fórmula 5 con respecto al compuesto de fórmula 7. Sin embargo, es conveniente un exceso molar de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 5,0 del ácido de fórmula 5 para asegurar la eliminación completa del grupo protector carbamato de *terc*-butilo del compuesto de fórmula 7 y la formación completa de la sal del ácido de fórmula 1A.

Se ha descubierto que los ácidos no acuosos de fórmula 5 son particularmente eficaces para proporcionar altos rendimientos de los compuestos de fórmula 1A. Estos ácidos incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico, siendo preferido el cloruro de hidrógeno por su bajo coste. Los ácidos anhidros en forma de un gas como el cloruro de hidrógeno (véase el ejemplo de síntesis 4, etapa B) normalmente se burbujan en la mezcla de reacción. En el caso de ácidos líquidos, como el ácido trifluoroacético (véase el ejemplo de síntesis 7), el líquido se añade gota a gota. Los ácidos no acuosos de fórmula 5 se usan en un disolvente inmiscible con el agua para dar una sal sólida de fórmula 1A que se puede aislar fácilmente por filtración de la mezcla de reacción. La formación y aislamiento de la sal producto usando los procedimientos anteriores evita una etapa de tratamiento acuoso. La sal sólida aislada de fórmula 1A se puede usar en posteriores reacciones.

Se ha descubierto que los ácidos acuosos de fórmula 5 también son eficaces para proporcionar altos rendimientos de los compuestos de fórmula 1A. Estos ácidos incluyen ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, siendo preferido el ácido clorhídrico por su bajo coste (véase el ejemplo de síntesis 4, etapa B1). El ácido acuoso normalmente se añade gota a gota a la mezcla de reacción. Cuando los ácidos acuosos de fórmula 5 se usan en un disolvente inmiscible con el agua, se forma la sal de fórmula 1A y después se disuelve en una fase acuosa que se separa de la fase orgánica. La solución acuosa concentrada del compuesto de fórmula 1A se puede aislar fácilmente separando por extracción la fase acuosa más densa del fondo del recipiente de reacción. La solución acuosa concentrada del compuesto de fórmula 1A se puede usar en posteriores reacciones.

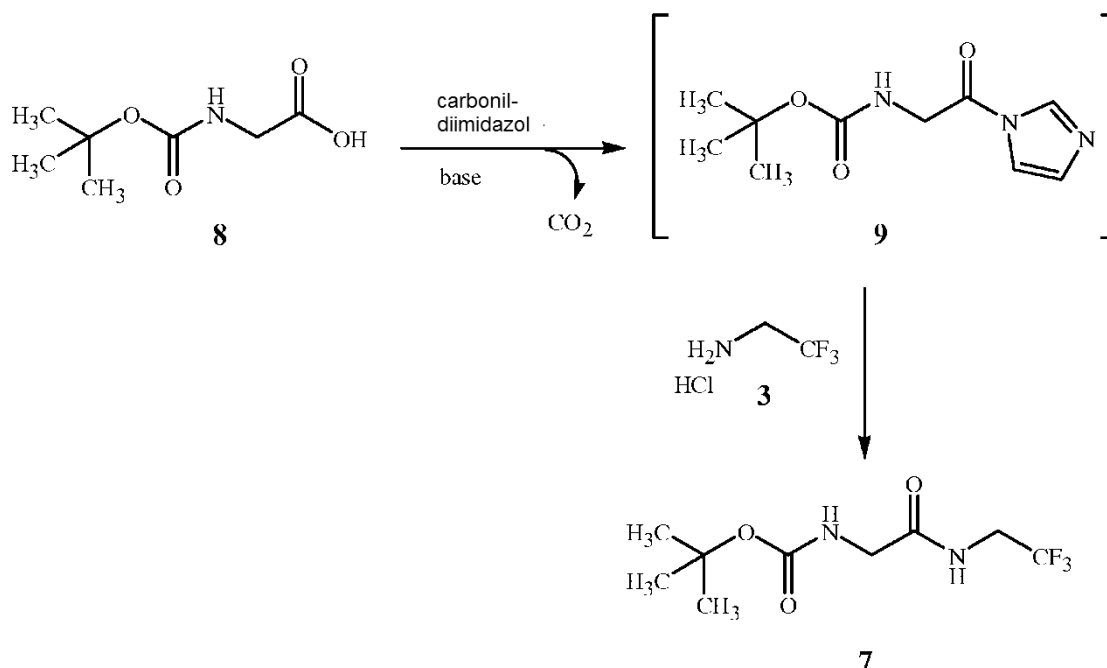
En el método, la mezcla de reacción comprende un disolvente inmiscible con el agua. Los disolventes que se ha encontrado que son particularmente útiles son acetato de etilo y acetato de isopropilo. Los disolventes polares apróticos que son inmiscibles con el agua son particularmente útiles debido a su capacidad para disolver el material de partida de fórmula 7 y causan la precipitación del producto de fórmula 1A. La cantidad de disolvente usada es el volumen necesario para disolver el material de partida, normalmente en el intervalo de concentración de 0,5 a 1,0 molar. La mezcla del material de partida y el disolvente se puede calentar a aproximadamente 30°C para ayudar a la disolución del compuesto de fórmula 7 y permitir que la concentración de la mezcla de reacción sea mayor de 0,5 molar. Una vez que el material de partida se disuelve, se retira la fuente de calentamiento y el ácido se añade a la mezcla de reacción a temperatura ambiente.

El método mostrado en el esquema 4 se puede llevar a cabo en un amplio intervalo de temperaturas. Típicamente, la temperatura de la reacción es al menos aproximadamente 20°C o temperatura ambiente. La mezcla de reacción normalmente se calienta durante la reacción, pero la reacción exotérmica normalmente no requiere enfriamiento externo y la temperatura de la reacción normalmente permanece por debajo del punto de ebullición del disolvente. Típicamente, la temperatura de la reacción no es superior a aproximadamente 45°C y lo más típicamente no superior a aproximadamente 40°C.

El avance de la reacción se puede seguir por métodos convencionales tales como por cromatografía de capa fina, GC, HPLC y análisis de RMN de ^1H de partes alícuotas. Después de completarse la reacción, la mezcla típicamente se enfría a temperatura ambiente y el producto se aísla por métodos convencionales, tales como filtración. El producto sólido recuperado por filtración se puede secar en un horno con vacío (50-60°C) o secar al aire.

En la etapa A del método ilustrado en el esquema 5, se prepara un compuesto de fórmula 7 poniendo en contacto un compuesto de fórmula 8 con un compuesto de fórmula 3 y un reactivo de acoplamiento. El método para preparar un compuesto de fórmula 7 implica primero la activación del grupo funcional ácido carboxílico del compuesto de fórmula 8 con el reactivo de acoplamiento para formar un compuesto de acilimidazol de fórmula 9. El compuesto de acilimidazol de fórmula 9 se puede aislar, pero normalmente no se aísla. Forma un enlace amida con el grupo funcional amina en el compuesto de fórmula 3 para dar el compuesto de fórmula 7.

Esquema 5



La estequiometría de esta reacción implica cantidades equimolares del compuesto de fórmula 8 y el reactivo de acoplamiento y la base. Cuando el *N,N'*-carbonildiimidazol es el reactivo de acoplamiento, evoluciona un equivalente de dióxido de carbono durante la formación del acilimidazol intermedio (compuesto de fórmula 9). También se libera un equivalente de imidazol durante la formación del acilimidazol y reacciona con un equivalente de cloruro de hidrógeno cuando se añade la sal de amina de fórmula 3 a la mezcla de reacción. Por lo tanto, la base puede derivar del reactivo de acoplamiento cuando el reactivo de acoplamiento es el *N,N'*-carbonildiimidazol. Un equivalente de base adicional (reactivo básico no derivado del reactivo de acoplamiento) como trietilamina es opcional cuando el *N,N'*-carbonildiimidazol es el reactivo de acoplamiento. La base adicional (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) acelerará la reacción puesto que es más básica que el imidazol y reacciona más rápido con la sal de cloruro de hidrógeno de fórmula 3 para liberar su forma de base libre para la reacción con el acilimidazol. La relación molar del reactivo de acoplamiento al compuesto de fórmula 2 puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,15, sin embargo, se prefiere una relación de al menos 1,0 para asegurar la formación completa del acilimidazol intermedio de fórmula 9. La estequiometría de la reacción implica cantidades equimolares del compuesto de fórmula 3 y el compuesto de fórmula 8. La relación molar del compuesto de fórmula 3 y el compuesto de fórmula 8 puede estar en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,15, sin embargo, se prefiere una relación de al menos 1,05 para asegurar la reacción completa del acilimidazol intermedio con el compuesto de fórmula 3.

Se puede usar una variedad de reactivos de acoplamiento para la etapa A. Se ha descubierto que algunos cloroformatos de alquilo y reactivos de carbonil-diheteroarilo son particularmente eficaces para proporcionar altos rendimientos de los compuestos de fórmula 7. Estos reactivos de acoplamiento incluyen cloroformato de metilo, cloroformato de etilo, cloroformato de isobutilo, *N,N'*-carbonildiimidazol y triflato de 1,1'-carbonilbis(3-metilimidazolio), siendo preferido el *N,N'*-carbonildiimidazol (también denominado carbonildiimidazol). El *N,N'*-carbonildiimidazol es el reactivo de acoplamiento más eficaz porque proporciona un equivalente de base para neutralizar la sal de amina de fórmula 3. Los reactivos de acoplamiento de éster de cloroformiato requieren la adición de un reactivo básico para neutralizar el ácido generado de la reacción con un compuesto de fórmula 8 y liberar la base libre del compuesto de fórmula 3 (véase el ejemplo de síntesis 6). Una base especialmente útil para esta reacción es la trietilamina.

El orden de adición de los reaccionantes en la etapa A del método es muy importante. El compuesto de fórmula 8 se puede disolver en el disolvente y añadir el reactivo de acoplamiento al mismo, o el reactivo de acoplamiento se puede disolver en el disolvente y añadir el compuesto de fórmula 8 al mismo. Sin embargo, es importante dar suficiente tiempo a la formación del acilimidazol intermedio antes de la adición del compuesto de fórmula 3. La formación del acilimidazol intermedio normalmente se puede seguir por la evolución de dióxido de carbono gaseoso a lo largo de 1 a 2 horas dependiendo de la escala de la reacción.

Los compuestos de fórmula 8 y fórmula 3 están disponibles en el comercio. Se prefiere en particular el compuesto de fórmula 3 por su facilidad de manipulación. Se puede usar trifluoroetilamina en su estado neutro, pero es volátil (punto de ebullición 36-37°C) y menos conveniente. Un compuesto de fórmula 7 también se puede preparar a partir

de *N*-carboxianhídrido de *N*-BOC-glicina disponible en el comercio (véase el ejemplo de síntesis 5).

En el presente método, la mezcla de reacción comprende un disolvente inmiscible con el agua. Los disolventes que se ha encontrado que son particularmente útiles son el acetato de etilo y acetato de isopropilo. Los disolventes polares apróticos que son inmiscibles con el agua son particularmente útiles debido a su capacidad para disolver el material de partida de fórmula 8 y se pueden separar del agua en un tratamiento acuoso. La cantidad de disolvente usada es el volumen necesario para disolver el material de partida, normalmente en el intervalo de concentración de 0,75 a 1,5 molar, siendo particularmente útil la concentración de 1,0 molar.

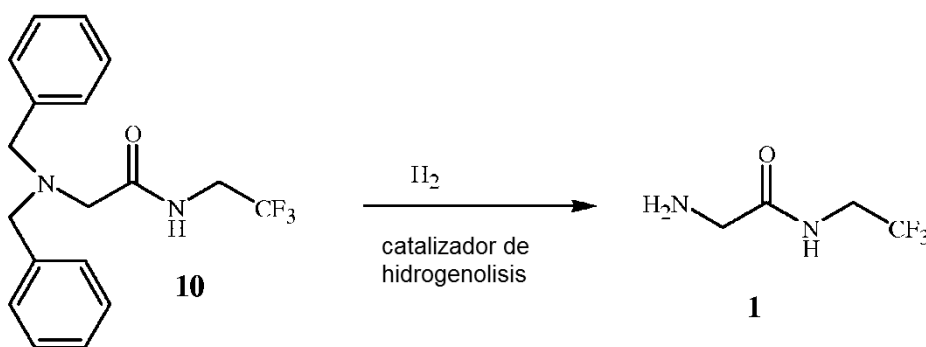
La reacción del método del esquema 5 se puede llevar a cabo a lo largo de un amplio intervalo de temperaturas. Típicamente, la temperatura de reacción es al menos aproximadamente 15°C y lo más típicamente al menos aproximadamente 20°C. La mezcla de reacción normalmente se calienta durante la reacción, pero la reacción exotérmica normalmente no requiere enfriamiento externo y la temperatura de la reacción normalmente permanece por debajo del punto de ebullición del disolvente. Típicamente, la temperatura de la reacción no es superior a aproximadamente 40°C y lo más típicamente no superior a aproximadamente 35°C.

El avance de la reacción se puede seguir por métodos convencionales tales como por cromatografía de capa fina, GC, HPLC y análisis de RMN de ¹H de partes alícuotas. Después de completarse la reacción, la mezcla típicamente se trata por adición de un ácido mineral acuoso diluido tal como ácido clorhídrico. La separación de la fase orgánica, lavado adicional con ácido clorhídrico (1,0 N) para separar el imidazol u otra base añadida, secado sobre desecantes tales como sulfato magnésico o tamices moleculares, o secado azeotrópico y después evaporación del disolvente, da el compuesto de fórmula 7, en forma de un sólido incoloro. La evaporación del disolvente es opcional; cuando se usa el secado azeotrópico, no se separa el disolvente y se continúa adelante con una solución del compuesto de fórmula 7.

Otra alternativa al grupo protector de amina carbamato de bencilo (CBZ) usado en el método de la invención en los esquemas 1 y 2 es el grupo protector dibencilamina mostrado en los esquemas 6, 7 y 8 (véase el ejemplo de síntesis 8).

El procedimiento alternativo de la dibencilamina implica la eliminación de un grupo protector dibencilo en un compuesto intermedio de fórmula 10 por hidrogenólisis para dar el compuesto amina libre de fórmula 1 como se muestra en el esquema 6.

Esquema 6



La eliminación de los grupos protectores bencilo se puede llevar a cabo con una variedad de condiciones de reacción. Véase, por ejemplo, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. "Protective Groups in Organic Syntheses", 2ª ed.; Wiley: New York, 1991. Un método particularmente útil para eliminar el grupo protector bencilo sobre nitrógeno es por hidrogenólisis con hidrógeno usando catalizadores de metales preciosos, normalmente con presión. Este método se describe en Rylander, P. N.; "Hydrogenation Methods", Academic Press: San Diego, 1985. Un catalizador particularmente útil para la hidrogenólisis es paladio sobre carbón (al 5-10%).

La eliminación de los grupos protectores bencilo del nitrógeno requiere condiciones más enérgicas que la eliminación del grupo protector bencilo del oxígeno (como en el procedimiento para el BOC). La reacción de hidrogenólisis normalmente se lleva a cabo con presión y a temperatura elevada. Es típica una presión de 3,5-7 kg/cm² (50-100 psi) de hidrógeno. Típicamente, la temperatura de reacción es de 50 a 80°C. Se prefieren temperaturas en el intervalo de aproximadamente 70°C. La reacción no es exotérmica y requiere calentamiento externo para mantener la temperatura deseada.

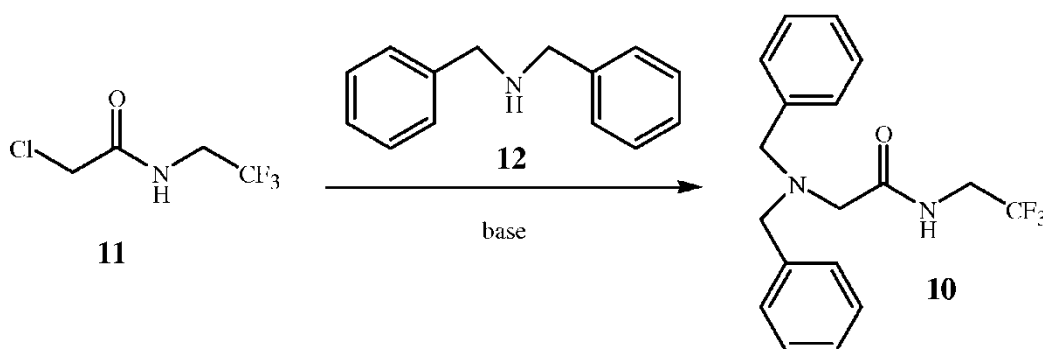
En el método del esquema 6, la mezcla de reacción comprende un disolvente orgánico. Los disolventes que se ha encontrado que son particularmente útiles son metanol y etanol, también se pueden usar otros disolventes usados típicamente para la hidrogenación. La cantidad de disolvente orgánico usado es el volumen necesario para disolver el material de partida, normalmente en el intervalo de concentración de 0,3 a 1,0 molar. La mezcla del material de partida de fórmula 10 en el disolvente se calienta a la temperatura deseada con presión de hidrógeno. La reacción

se calienta hasta que la reacción se completa, indicado por el cese de la absorción de hidrógeno.

El avance de la reacción se puede seguir por métodos convencionales tales como por cromatografía de capa fina, GC, HPLC y análisis de RMN de ^1H de partes alícuotas, o por la velocidad de absorción de hidrógeno. Después de completarse la reacción, la mezcla típicamente se enfría a temperatura ambiente y se filtra para separar el catalizador soportado. El compuesto de fórmula 1 producto se aísla por concentración y se recupera en forma de un aceite.

El compuesto de fórmula 10 se puede preparar poniendo en contacto un compuesto de fórmula 11 con un compuesto de fórmula 12 en presencia de una base. La alquilación de la amina de fórmula 12 con el cloruro de alquilo de fórmula 11 se muestra en el esquema 7.

Esquema 7



La estequiometría de esta reacción implica cantidades equimolares de la cloroacetilamida de fórmula 11 con respecto a la amina de fórmula 12. Sin embargo, es conveniente un exceso molar de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 1,2 de la amina de fórmula 12 para asegurar la reacción completa de la cloroacetilamida de fórmula 11 y la formación completa de la dibencilamina de fórmula 10. La reacción también requiere una cantidad equimolar de base. Dependiendo de la base usada, puede ser necesario un exceso molar de hasta 2,0 equivalentes. La base preferida es una amina terciaria, tal como trietilamina o base de Hunig (diisopropiletilamina), pero se pueden usar carbonatos de metales alcalinos.

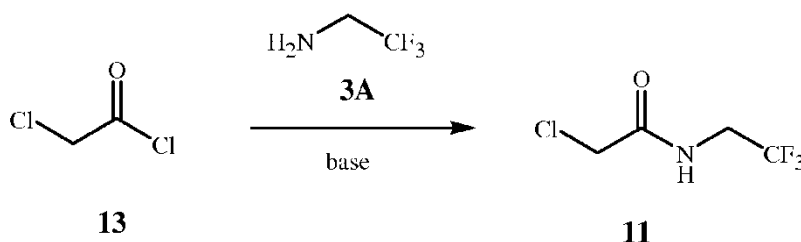
En el método mostrado en el esquema 7, la mezcla de reacción comprende un disolvente orgánico. Un disolvente que se ha encontrado que es particularmente útil es el metanol, pero también se pueden usar disolventes aromáticos, tales como tolueno, o disolventes polares apróticos, tales como acetonitrilo. La cantidad de disolvente orgánico usada es el volumen necesario para disolver los materiales de partida, normalmente en el intervalo de concentración de 0,5 a 1,0 molar, siendo particularmente útil la concentración 0,7 molar. La mezcla de la cloroacetilamida de partida, dibencilamina y base en el disolvente se calienta a temperatura de reflujo, o a temperaturas mayores aplicando presión. Se prefieren temperaturas en el intervalo de 80 a 100°C. La reacción se calienta hasta que la reacción se completa, típicamente de 12 a 24 horas.

El avance de la reacción se puede seguir por métodos convencionales tales como por cromatografía de capa fina, GC, HPLC y análisis de RMN de ^1H de partes alícuotas. Después de completarse la reacción, la mezcla típicamente se enfría a temperatura ambiente y se concentra para separar el disolvente. El residuo aceitoso se disuelve en cloruro de metileno, o disolvente similar, y se lava al menos dos veces con agua. El producto se aísla por métodos convencionales, tales como concentración. El producto aceitoso recuperado por concentración cristaliza al enfriar.

El material de partida dibencilamina (un compuesto de fórmula 12) está disponible en el comercio.

El compuesto de fórmula 11 se puede preparar poniendo en contacto un compuesto de fórmula 13 con un compuesto de fórmula 3A en presencia de una base. La reacción de la amina de fórmula 3A con el cloruro de ácido de fórmula 13 se muestra en el esquema 8.

Esquema 8



La estequiometría de esta reacción implica cantidades equimolares del cloruro de ácido de fórmula 13 con respecto a la amina de fórmula 3A. Sin embargo, es conveniente un exceso molar de aproximadamente 1,05 a aproximadamente 1,1 del cloruro de ácido de fórmula 13 para asegurar la reacción completa de la amina de fórmula 3A y la formación completa del producto de fórmula 11. La reacción también requiere una cantidad equimolar de base. Es ventajoso un exceso molar similar al exceso molar del cloruro de ácido. La base preferida es carbonato potásico, se pueden usar una variedad de carbonatos o bicarbonatos de metales alcalinos.

En el método del esquema 8, la mezcla de reacción comprende un sistema de dos fases de agua y un disolvente inmiscible con el agua. Los disolventes que se ha encontrado que son particularmente útiles son acetato de etilo y éter dietílico. La cantidad de disolvente orgánico usada es el volumen necesario para disolver los materiales de partida, normalmente en el intervalo de concentración de 1,0 a 1,5 molar para la amina y de 4,0 a 5,0 molar para el cloruro de ácido. La cantidad de agua usada es el volumen necesario para disolver la base carbonato de metal alcalino y varía de acuerdo con la solubilidad de la base usada. Con el carbonato potásico, es típico un intervalo de concentración de 1,0 a 3,0 molar. La mezcla de la trifluoroetilamina de partida (compuesto de fórmula 3A) en disolvente y el carbonato en agua se agita y enfría de aproximadamente -5 a 0°C. La solución del cloruro de cloroacetilo (compuesto de fórmula 13) en el disolvente se añade a la mezcla de reacción enfriada a lo largo de 0,5 a 2 horas mientras se mantiene la temperatura de -5 a 0°C, después la reacción se agita a esa temperatura durante 1 hora.

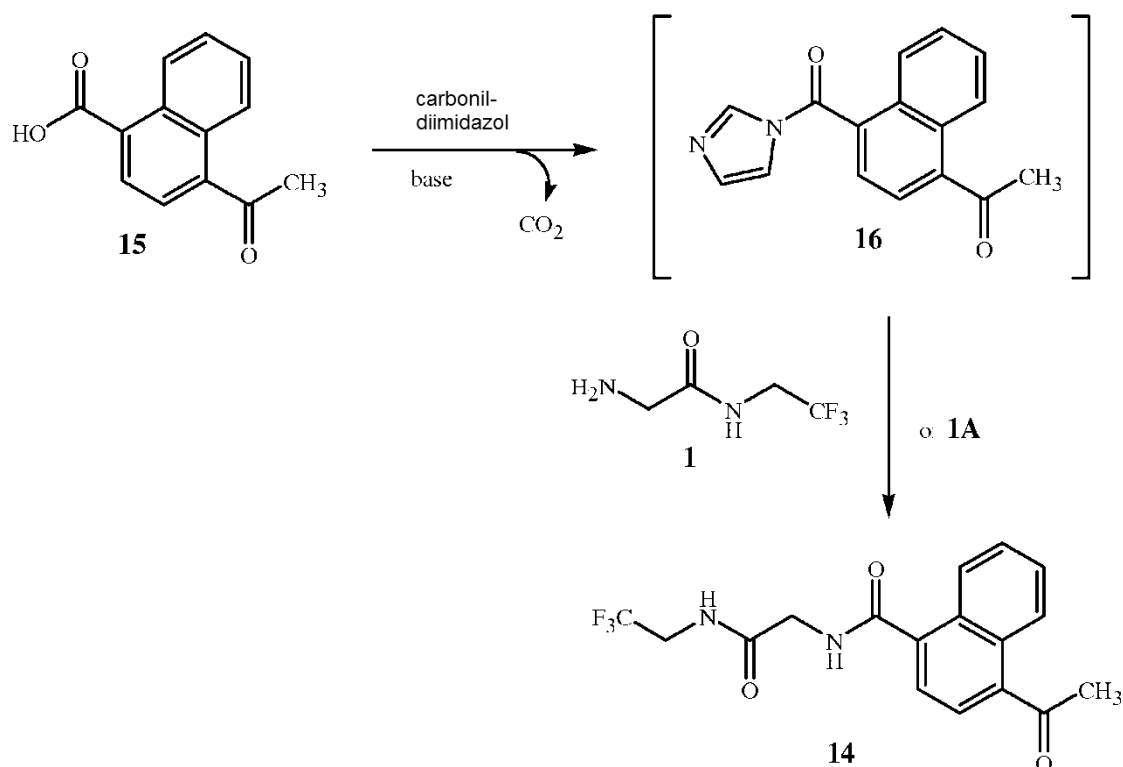
La reacción del método del esquema 8 se puede llevar a cabo en un intervalo estrecho de temperaturas. Típicamente, la temperatura de la reacción es inferior a 10°C y lo más típicamente inferior a 0°C. La reacción es exotérmica y requiere enfriamiento externo para mantener la temperatura deseada.

El avance de la reacción se puede seguir por métodos convencionales tales como por cromatografía de capa fina, GC y análisis de RMN de ^1H de partes alícuotas. Después de completarse la reacción, típicamente se separan las fases de la mezcla y la fase de disolvente se lava con agua, y el producto se aísla por concentración del disolvente. El producto aceitoso recuperado por concentración cristaliza al reposar.

Los materiales de partida cloruro de cloroacetilo (compuesto de fórmula 13) y trifluoroetilamina (compuesto de fórmula 3A) están disponibles en el comercio.

En la presente invención, los compuestos de fórmula 14 se preparan a partir de los compuestos de fórmula 1 o 1A. En el método mostrado en el esquema 9, un compuesto de fórmula 15 se pone en contacto con un reactivo de acoplamiento para formar un compuesto intermedio de fórmula 16. El acilimidazol intermedio de fórmula 16 se puede aislar (véase la síntesis del ejemplo 9). La mayoría de las veces el acilimidazol no se aísla y en su lugar se trata directamente con un compuesto de fórmula 1 o 1A para formar el compuesto de fórmula 14.

Esquema 9



Cuando el *N,N'*-carbonildiimidazol es el reactivo de acoplamiento, evoluciona un equivalente de dióxido de carbono durante la formación del acilimidazol intermedio (compuesto de fórmula 16). También se libera un equivalente de imidazol durante la formación del acilimidazol y reacciona con un equivalente de ácido (es decir, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico) cuando se añade la sal de amina de fórmula 1A a la mezcla de reacción. Por lo tanto, la base puede derivar del reactivo de acoplamiento cuando el reactivo de acoplamiento es el *N,N'*-carbonildiimidazol. Un equivalente de base adicional (reactivo básico no derivado del reactivo de acoplamiento) como trietilamina es opcional cuando el *N,N'*-carbonildiimidazol es el reactivo de acoplamiento. La base adicional (por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina) acelerará la reacción puesto que es más básica que el imidazol y reacciona más rápido con la sal de cloruro de hidrógeno de fórmula 1A para liberar su forma de base libre para la reacción con el acilimidazol. Alternativamente, el acilimidazol de fórmula 16 se puede hacer reaccionar con la amina libre de fórmula 1 en lugar de su sal de ácido de fórmula 1A. No es necesaria base adicional cuando se usa la amina libre de fórmula 1 en la preparación del compuesto de fórmula 14. Véase el ejemplo de síntesis 10 para la reacción que usa un compuesto de fórmula 1 y el ejemplo de síntesis 11 para la reacción que usa un compuesto de fórmula 1A.

La estequiometría de la reacción en el esquema 9 implica cantidades equimolares del compuesto de fórmula 15 y el reactivo de acoplamiento y la base. La relación molar del reactivo de acoplamiento al compuesto de fórmula 15 puede estar en el intervalo de aproximadamente 0,95 a aproximadamente 1,15, sin embargo, se prefiere una relación de aproximadamente 0,97 para maximizar la formación del acilimidazol intermedio de fórmula 16 sin que quede ningún exceso de *N,N'*-carbonildiimidazol. La estequiometría de la reacción implica cantidades equimolares del compuesto de fórmula 1 o 1A y el compuesto de fórmula 15. La relación molar del compuesto de fórmula 1 o 1A al compuesto de fórmula 15 puede estar en el intervalo de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,15, sin embargo, se prefiere una relación de al menos 1,05 para asegurar la reacción completa del acilimidazol intermedio (compuesto de fórmula 16) con el compuesto de fórmula 1 o 1A.

Se puede usar una variedad de reactivos de acoplamiento en el esquema 9. Se ha descubierto que varios cloroformatos de alquilo y reactivos de carbonil-diheteroarilo son particularmente eficaces para proporcionar altos rendimientos de los compuestos de fórmula 14. Estos reactivos de acoplamiento incluyen cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de isobutilo, *N,N'*-carbonildiimidazol y triflato de 1,1'-carbonilbis(3-metilimidazolio), siendo preferido el *N,N'*-carbonildiimidazol (también denominado carbonildiimidazol). El *N,N'*-carbonildiimidazol es el reactivo de acoplamiento más eficaz porque proporciona un equivalente de base para neutralizar la sal de amina de fórmula 1A. Los reactivos de acoplamiento de éster de cloroformiato requieren la adición de un reactivo básico para neutralizar el ácido generado de la reacción con un compuesto de fórmula 15 y liberar la base libre del compuesto de fórmula 3. Una base especialmente útil para esta reacción es la trietilamina.

El orden de adición de los reaccionantes es importante. El reactivo de acoplamiento normalmente se disuelve en el disolvente y se añade el compuesto de fórmula 15 al mismo. Es importante dar suficiente tiempo a la formación del acilimidazol antes de la adición del compuesto de fórmula 1 o 1A. La formación del acilimidazol intermedio (compuesto de fórmula 16) normalmente se puede seguir por la evolución de dióxido de carbono gaseoso a lo largo de 0,5 a 2 horas dependiendo de la escala de la reacción.

El compuesto de fórmula 1 o 1A está disponible en el comercio o se prepara por el método de la invención mostrado en los esquemas previos. El compuesto de fórmula 1 o 1A se puede añadir a la mezcla como un sólido o suspensión en un disolvente polar aprótico miscible con el agua. El compuesto de fórmula 15 se preparó de acuerdo con el procedimiento de F. Feist en *Justars Liebigs Annalen der Chemie* 1932, 496, 99-122. El compuesto de fórmula 1A es especialmente útil por su facilidad de manipulación puesto que no es higroscópico (véase el ejemplo 16). El uso del compuesto amina libre neutro de fórmula 1 es menos conveniente debido a su higroscopicidad y es necesario minimizar su exposición al aire.

En el presente método, la mezcla de reacción comprende un disolvente polar aprótico miscible con el agua. Los disolventes que se ha encontrado que son útiles son acetonitrilo, tetrahidrofurano y dioxano. Se encontró que el acetonitrilo era particularmente útil. La cantidad de disolvente usada es el volumen necesario para disolver el material de partida, normalmente en el intervalo de concentración de 0,75 a 1,5 molar, siendo particularmente útil la concentración de 1,0 molar.

El método del esquema 9 se puede llevar a cabo a lo largo de un amplio intervalo de temperaturas. Típicamente, la temperatura de reacción es al menos aproximadamente 20°C y lo más típicamente al menos aproximadamente 30°C. La mezcla de reacción normalmente se calienta durante la reacción, pero la reacción exotérmica normalmente no requiere enfriamiento externo y la temperatura de la reacción normalmente permanece por debajo del punto de ebullición del disolvente. Típicamente, la temperatura de la reacción no es superior a aproximadamente 45°C y lo más típicamente no superior a aproximadamente 35°C.

El avance de la reacción se puede seguir por métodos convencionales tales como por cromatografía de capa fina, GC, HPLC y análisis de RMN de ¹H de partes alícuotas. Después de completarse la reacción, la mezcla típicamente se trata por adición de un ácido mineral acuoso tal como ácido clorhídrico (1,1 mol de 1 N). El breve tratamiento con ácido se usa para hidrolizar cualquier imina que se pueda haber formado entre el grupo acetilo en el producto (compuesto de fórmula 14) y la amina en exceso del compuesto de fórmula 1. Después, el pH se ajusta a 9-10 con

base (hidróxido sódico o carbonato sódico) dando una suspensión. La suspensión se enfría a 20°C y se filtra. El producto sólido resultante se lava con agua y se seca en un horno con vacío (50-60°C).

Un procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula 14 usa una solución acuosa de un compuesto de fórmula 1 o 1A. Notablemente, se puede tolerar el agua en la mezcla de reacción con el acilimidazol intermedio de fórmula 16. El acilimidazol intermedio de fórmula 16 reacciona más rápido con la amina de fórmula 1 más nucleófila (sea añadida directamente o formada por neutralización de la sal de hidrocloreto de fórmula 1A) que con el agua menos nucleófila introducida con la solución acuosa de fórmula 1 o 1A.

Esta reacción para preparar el compuesto de fórmula 14 usando una solución acuosa de un compuesto de fórmula 1 o 1A se lleva a cabo de una forma similar al procedimiento para usar un compuesto de fórmula 1 o 1A en la forma sólida. El orden de adición de los reaccionantes es similar al discutido previamente. Cuando se completa la formación del acilimidazol intermedio, opcionalmente se añade una pequeña cantidad de agua para hidrolizar cualquier exceso de *N,N'*-carbonildiimidazol (0,26 equivalentes molares) y prevenir reacciones secundarias. Después de que el agua inactive el *N,N'*-carbonildiimidazol en exceso a 20°C durante 1 hora, se añade gota a gota una solución acuosa concentrada de un compuesto de fórmula 1 o 1A (aproximadamente 50 M) o una suspensión de un compuesto de fórmula 1 o 1A en agua. La reacción entre el compuesto de fórmula 1 o 1A y el compuesto intermedio de fórmula 16 en acetonitrilo acuoso normalmente tarda de 12 a 24 horas en completarse. Véase los ejemplos de síntesis 12, 13, 14 y 15.

La solución acuosa de un compuesto de fórmula 1 o 1A se prepara añadiendo agua al sólido seco o se prepara directamente en el procedimiento discutido a continuación en el esquema 1. El compuesto de fórmula 15 se preparó de acuerdo con el procedimiento de F. Feist en *Justars Liebigs Annalen der Chemie* 1932, 496, 99-122.

Otro procedimiento alternativo para la preparación de un compuesto de fórmula 14 usando el cloruro de ácido del compuesto de fórmula 15 y el compuesto de fórmula 1 se describe en el ejemplo 7 del documento WO 2009/025983.

Sin más elaboración, se cree que el experto en la técnica usando la descripción precedente puede usar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los siguientes ejemplos deben considerarse simplemente ilustrativos y no limitantes de la descripción de ninguna forma. Las etapas en los siguientes ejemplos ilustran un procedimiento para cada etapa en una transformación sintética global, y el material de partida para cada etapa puede no haberse preparado necesariamente por un experimento preparativo particular cuyo procedimiento se describa en otros ejemplos o etapas. Los porcentajes están en peso salvo para las mezclas de disolventes cromatográficos o donde se indique. Las partes y porcentajes para las mezclas de disolventes cromatográficos están en volumen salvo que se indique otra cosa. Los espectros de RMN ¹H se dan en ppm a campo bajo del tetrametilsilano; "s" significa singlete, "d" significa doblete, "t" significa triplete, "q" significa cuartete, "m" significa multiplete, "dd" significa doblete de dobletes, "dt" significa doblete de tripletes y "an." significa ancho.

Ejemplo 1

(Comparativo) Preparación del hidrocloreto de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

Se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (8,2 g, 50,5 mmol) a una suspensión de N-[(fenilmetoxi)carbonil]glicina (10 g, 47,8 mmol) en acetato de isopropilo (100 ml) a lo largo de 14 min. La solución resultante se agitó durante aproximadamente 1 h y después se añadió trietilamina (4,84 g, 47,8 mmol) seguido de la adición en porciones de hidrocloreto de trifluoroetilamina (6,8 g, 50,2 mmol) a lo largo de 25 min manteniendo la temperatura por debajo de 30°C. La suspensión se trató con agua (50 ml) y acetato de isopropilo (25 ml). Se dejó que la mezcla bifásica resultante se asentara y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 N (50 ml), agua (50 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), salmuera (50 ml) y después se secaron sobre sulfato sódico (25 g) durante la noche. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con acetato de isopropilo (30 ml).

Se añadió paladio sobre carbón al 10% (1,0 g) al lavado y filtrado combinados y se pusieron en una atmósfera de hidrógeno (balón). Después de aproximadamente 2 horas, la suspensión de la reacción se calentó a 50°C y se hidrogenó durante aproximadamente 4 horas. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno, se enfrió a temperatura ambiente y después se filtró a través de una almohadilla de Celite® (15 g) mojada con acetato de isopropilo. El residuo se lavó con acetato de isopropilo (30 ml). El filtrado y lavado combinados se trataron con cloruro de hidrógeno gaseoso hasta que el pH de la mezcla era 1-2 por papel indicador de pH, después se burbujeó nitrógeno a través de la suspensión a 30-35°C hasta que el pH era 4-6 por papel indicador de pH. La suspensión se enfrió a <5°C y se filtró. El residuo se lavó con acetato de isopropilo (20 ml) y se secó en un horno con vacío a 60°C para dar el compuesto del título en forma de un sólido gris (7,75 g, 84% de rendimiento).

Ejemplo 2

(Comparativo) Preparación de N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]carbamato de fenilmetilo

Se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (38,72 g, 0,2328 mol) a una suspensión de N-[(fenilmetoxi)carbonil]glicina (50 g, 0,239 mol) en acetato de etilo (350 ml) a lo largo de 5 min. La solución resultante se agitó durante 65 min, después

se añadió hidrocloreuro de trifluoroetilamina (32,9 g, 0,24 mol) en porciones manteniendo la temperatura a 22°C. La mezcla de reacción se agitó durante 17 h, después se inactivó con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (150 ml). La mezcla bifásica resultante se dejó asentar y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó dos veces con ácido clorhídrico 1 N (100 ml cada vez) y se secó sobre sulfato magnésico (20 g) durante la noche. La suspensión se filtró y el residuo se lavó con 4 porciones de acetato de etilo (50 ml, 100 ml, 100 ml, 50 ml). Los lavados y el filtrado se combinaron y se concentraron hasta un sólido. El sólido se secó en un horno con vacío a 40°C para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (54,1 g, 78% de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,55 (tr, J= 6,4 Hz, 1H), 7,53 (tr, J= 6,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,22 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,01-3,79 (m, 2H), 3,68 ppm (d, J = 6,1 Hz, 2 H); RMN ¹⁹F (DMSO-d₆): -70,76 ppm (tr, J= 10,1Hz).

Ejemplo 3

(Comparativo) Una segunda preparación de hidrocloreuro de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

Una solución de *tert*-butoxicarbonilglicina (285,7 g, 1,63 mol) en acetato de etilo (1140 ml) se añadió a lo largo de aproximadamente 1 h a una suspensión de *N,N'*-carbonildiimidazol (264,5 g, 1,63 mol) en acetato de etilo (570 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se añadió hidrocloreuro de 2,2,2-trifluoroetilamina (239,5 g, 1,77 mol) en porciones a lo largo de aproximadamente 15 min. La suspensión se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y después se añadió ácido clorhídrico 1 N (860 ml). La mezcla bifásica se dejó asentar y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó consecutivamente con ácido clorhídrico 1 N (860 ml) y solución acuosa de carbonato sódico al 5% (860 ml) y después se secó sobre sulfato magnésico y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (200 ml). Se burbujeó cloruro de hidrógeno gaseoso (217 g, 5,95 mol) a través de los filtrados combinados de 20 a 37°C a lo largo de 2 horas. La suspensión resultante se burbujeó con nitrógeno y se filtró. El residuo se lavó dos veces con acetato de etilo (500 ml cada vez) y después se secó en un horno con vacío a 60°C para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (235,5 g, 75% de rendimiento).

Ejemplo 4

(Comparativo) Una tercera preparación de hidrocloreuro de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

Etapa A: Preparación del éster de 1,1-dimetiletilo del ácido *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]carbámico

Se añadió *N,N'*-carbonildiimidazol (8,87 g, 54,7 mmol) a una solución de *N-tert*-butoxicarbonilglicina (19 g, 57,1 mmol) en acetato de etilo anhidro (50 ml) a lo largo de 2 min. La mezcla de reacción se agitó durante 33 min, y después se añadió 2,2,2-trifluoroetilamina (5,1 ml, 63,5 mmol) a lo largo de 12 min. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (25 ml). La mezcla de reacción se dejó asentar y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó tres veces con agua (25 ml cada vez), se diluyó con acetato de etilo (10 ml), y se secó sobre sulfato magnésico (5 g) durante varias horas. La suspensión se filtró y el residuo se lavó tres veces con acetato de etilo (10 ml). El filtrado y los lavados se combinaron y concentraron a vacío para dar un sólido blanco (12,7g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,44 (tr, J = 6,5 Hz, 1H), 7,01 (tr, J=6,2 Hz, 1H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,63-3,51 (d, J= 6,4 Hz, 2H), 1,21-1,50 ppm (s, 9H); RMN ¹⁹F (DMSO-d₆): -70,75 ppm (tr, J = 10Hz).

Etapa B: Preparación de hidrocloreuro de 2-amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

Una porción del producto del ejemplo 2, etapa A (11,7 g) se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno gaseoso a 18-35,5°C hasta que se consumió el material de partida. La suspensión se enfrió a 0-5°C, se agitó durante aproximadamente 1 h a esta temperatura y después se filtró. El residuo se lavó dos veces con acetato de etilo (20 ml cada vez) y se secó en un horno con vacío a 60°C para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (7,22 g, 66% de rendimiento).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,24 (tr, J= 6,2 Hz, 1H), 8,3 (s, 3H), 4,11-3,89 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 1,21-1,50 ppm (s, 9H); RMN ¹⁹F (DMSO-d₆): -70,69 ppm (tr, J = 10,1Hz).

Etapa B1: Preparación de hidrocloreuro de 2- amino-N-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

Se añadió ácido clorhídrico (al 37% en peso, 2,1 ml, 25,6 mmol) en dos porciones a una mezcla del éster de 1,1-dimetiletilo del ácido *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]carbámico (2,03 g, 7,9 mmol) en diclorometano (10 ml) y agua (0,7 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h, y después se añadió una solución de carbonato sódico (1,82 g) en agua (6 g). La mezcla turbia se acidificó con ácido clorhídrico 1 N (21 ml) y se diluyó con 20 ml de diclorometano. Las fases acuosas se separaron y la fase acuosa se concentró hasta sequedad en un rotavapor para dar 3,16 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco.

Ejemplo 5

(Comparativo) Preparación del éster de 1,1-dimetiletilo del ácido *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]carbámico

Se añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroetilamina (2,1 ml, 26,1 mmol) a una suspensión del éster de 1,1-dimetiletilo del ácido 2,5-dioxo-3-oxazolidinacarboxílico (5,01 g, 24,8 mmol) en acetato de etilo (25 ml) a 3-6°C. Se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión resultante se diluyó con acetato de etilo (35 ml) y se lavó sucesivamente con carbonato sódico al 5% en peso (10 ml) y dos veces con agua (10 ml cada vez). La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico (5 g) y se filtró por un embudo Büchner. El residuo del embudo se lavó dos veces con acetato de etilo (10 ml cada vez) y los lavados se combinaron con el filtrado original. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío y se secaron en un horno con vacío a 35°C con un purgado ligero de nitrógeno para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (5,76 g, 90,8 % de rendimiento).

10 Ejemplo 6

(Comparativo) Una cuarta preparación de hidrocloreto de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

Se añadió trietilamina (11,67 g, 115 mmol) a una solución de *tert*-butoxicarbonilglicina (20 g, 114 mol) en diclorometano (110 ml) a <10°C en una porción seguido de la adición de cloroformiato de isobutilo (15,75 g, 115 mmol) a lo largo de 8 min. La mezcla de reacción se dejó agitar durante aproximadamente 3,3 h a 10°C, y después se añadió gota a gota una solución de trifluoroetilamina (17 g, 171,6 mmol) y trietilamina (12,7 g, 122,5 mmol) en diclorometano (72 ml) a lo largo de 7 min. La mezcla de reacción se agitó durante aproximadamente 2 h y después se inactivó con ácido clorhídrico 1 N (60 ml). La mezcla bifásica se dejó asentar y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó consecutivamente con ácido clorhídrico 1 N (60 ml) y solución acuosa de carbonato sódico al 5% (60 ml), y después se secó sobre sulfato sódico y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (30 ml) y el filtrado se concentró a vacío. Se añadió acetato de etilo (50 ml) al residuo y la solución se concentró hasta un aceite (23,81 g). El residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (150 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno gaseoso a 35-41°C hasta que el análisis por GC indicaba que se había completado la reacción de desprotección. La suspensión resultante se burbujeó con nitrógeno y se filtró. El residuo se lavó dos veces con acetato de etilo (20 ml cada vez) y se secó en un horno con vacío a 60°C para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (8,9 g, 41% de rendimiento).

Ejemplo 7

(Comparativo) Preparación de trifluoroacetato de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

Se añadió una solución de ácido trifluoroacético (4,8 ml, 61,7 mmol) en diclorometano (22 ml) a una suspensión del éster de 1,1-dimetiletilo del ácido *N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]carbámico (11,97 g, 46,7 mmol) en diclorometano (50 ml) a lo largo de 23 min a temperatura ambiente. La solución se calentó a 39°C y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 2 h. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se añadió ácido trifluoroacético (4,8 ml, 61,7 mmol) y la mezcla de reacción turbia se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0-5°C, se mantuvo a esa temperatura durante 70 min y después se filtró por un embudo Büchner para dar un residuo gelatinoso incoloro. El residuo se lavó con diclorometano (1 x 40 ml, 1 x 15 ml) y después se secó en un horno con vacío a 35°C con un ligero purgado de nitrógeno para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco pegajoso (6,08 g, 39,4%).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,13 (tr, J = 6,3 Hz, 1H), 8,19 (s, 3H), 4,14-3,85 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), RMN ¹⁹F (DMSO-d₆): -70,83 ppm (tr, J = 10 Hz), -74,93 (s).

Ejemplo 8

40 (Comparativo) Una quinta preparación de hidrocloreto de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

EtapA: Preparación de 2-cloro-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

Se añadió una solución de cloruro de cloroacetilo (60,8 g, 0,52 mol) en acetato de etilo (120 ml) a una mezcla bifásica previamente enfriada (de -5 a 0°C) de trifluoroetilamina (47,6 g, 0,48 mol) en acetato de etilo anhidro (360 ml) y carbonato potásico (33,2 g, 0,24 mol) en agua (120 ml) a lo largo de 35 min. La mezcla de reacción se agitó durante 60 min a esta temperatura. La mezcla de reacción se dejó asentar y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua y se concentró a vacío para dar un aceite. Se añadió metanol para disolver el aceite y la solución se concentró a vacío hasta un aceite incoloro que cristalizó al enfriar en un sólido blanco (89,6 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,89 (s ancho, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 2H).

EtapA: Preparación de 2-[bis(fenilmetil)amino]-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

50 Una parte del producto del ejemplo 7, etapa A (40,0 g, 0,23 mol) se disolvió en metanol (300 ml) y se añadió a un reactor de presión (modelo Parr 4540, 600 ml, Hasteloy C) junto con dibencilamina (39,5 g, 0,19 mol) y trietilamina (22,4 g, 0,22 mol). Se hizo un barrido con nitrógeno en el reactor y se selló, después se calentó a 85°C y se mantuvo durante 23 h a esa temperatura. El reactor se enfrió a temperatura ambiente y el producto de reacción bruto se concentró a vacío hasta un aceite viscoso rojo que se volvió a disolver en cloruro de metileno (400 ml). La solución

se lavó dos veces con agua (450 ml en total) y se concentró a vacío hasta un aceite ámbar que cristalizó al enfriar (63,5 g).

RMN ¹H (DMSO-d₆): 8,38 (tr, 1H), 7,30-7,43 (m, 10H), 3,85-4,0 (m, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,07 (s, 2H).

Etapas C: Preparación de hidrocloreto de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

- 5 Una porción del producto del ejemplo 7, etapa B (12,0 g) se disolvió en metanol (300 ml) y se añadió a un reactor de presión (modelo Parr 4540, 600 ml, Hasteloy C) junto con catalizador de paladio sobre carbón al 5% (0,6 g). Se hizo un barrido en el reactor con nitrógeno y después con hidrógeno, y se calentó a 70°C a 7 kg/cm² (100 psi) de hidrógeno hasta que cesó la absorción de hidrógeno (3 h). El reactor se enfrió y se hizo un barrido con nitrógeno, después el producto de reacción bruto se filtró a través de un lecho de un coadyuvante de filtración Celite® para separar el catalizador y la torta de filtración se lavó con metanol. El disolvente y el subproducto tolueno se separaron por destilación, dejando un aceite ámbar (5,45 g, 89% de producto por GC).

- 10 El producto aceitoso bruto de los dos experimentos de hidrogenolisis anteriores (10,9 g en total) se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno gaseoso a temperatura ambiente, hasta que se consumió el material de partida. La suspensión resultante se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo (20 ml) y se secó sobre el filtro bajo una capa de nitrógeno para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (10,0 g).

- 15 RMN ¹H (DMSO-d₆): 9,24 (tr, J = 6,2 Hz, 1H), 8,3 (s, 3H), 4,11-3,89 (m, 2H), 3,64 (s, 2H); RMN ¹⁹F (DMSO-d₆): -70,69 ppm (tr, J= 10,1Hz).

Ejemplo 9

(Comparativo) Preparación de 1-[4-(1*H*-imidazol-ilcarbonil)-1-naftalenil]etanona

- 20 Se añadió 1*H*-imidazol (1,17 g, 17,2 mmol) a una solución de cloruro de 4-acetil-1-naftalenocarbonilo (2,01 g, 8,6 mmol) en diclorometano (35 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 11,5 h y después se enfrió a 0°C con un baño de hielo/agua. Se añadió agua fría (35 ml) y la mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (35 ml) y se secó sobre sulfato magnésico. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró a vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite naranja.

- 25 RMN ¹H (CDCl₃): 8,63-8,60 (m, 1H), 7,97-7,91 (m, 3H), 7,72-7,60 (m, 3H), 7,51 (tr, 1H, J=1,4 Hz), 7,18-7,17 (m, 1H), 2,80 (s, 3H).

Ejemplo 10

Preparación de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

- 30 Se añadió ácido 4-acetil-1-naftalenocarboxílico (680 g, 3,14 mol) en 5 porciones a lo largo de 1 hora a una suspensión de *N,N'*-carbonildiimidazol (505 g, 3,11 mol) en acetónitrilo anhidro (2720 ml) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2,5 h y después se calentó a 35°C. Después se añadió 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (530 g, 3,73 mol) en 5 porciones a lo largo de 30 min. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas a 35-40°C, después se enfrió y se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión resultante se trató con agua (5440 ml) a lo largo de 40 min, seguido de la adición de una solución de ácido clorhídrico 1 N (5540 ml) a lo largo de 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C, se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora y después se filtró. El residuo se lavó 3 veces con agua (1360 ml cada vez) y se secó en un horno con vacío a 60°C con un purgado de nitrógeno para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (1042,6 g, 88,8% de rendimiento).

- 40 RMN ¹H (CD₃S(=O)CD₃): 8,95 (t, J=5,8 Hz, 1H), 8,72 (t, J=6,5 Hz, 1H), 8,55 (dd, J=6,5, 2 Hz, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 8,13 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 4,07-3,95 (m, 4H), 2,75 (s, 3H).

Ejemplo 11

Una segunda preparación de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

- 45 Se añadió ácido 4-acetil-1-naftalenocarboxílico (675 g, 3,15 mol) en 5 porciones a lo largo de 32 min a una suspensión de *N,N'*-carbonildiimidazol (486 g, 3,00 mol) en acetónitrilo anhidro (2578 ml) a aproximadamente 36°C. La solución se agitó durante aproximadamente 2 h a esta temperatura y después se añadió hidrocloreto de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (629 g, 3,27 mol) en 5 porciones a lo largo de 36 min. La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a 35°C y después se enfrió a aproximadamente 18°C para iniciar la cristalización. La suspensión resultante se calentó a 35°C y después se añadió ácido clorhídrico 1 N (3064 ml) a lo largo de 90 min, seguido de la adición de una solución de hidróxido sódico al 50% (514,2 g) en agua (7356 ml) a lo largo de 81 min. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 18°C, se mantuvo a esta temperatura durante 30 min y después se filtró. El residuo se lavó 3 veces con agua (700 ml cada vez) y se secó en un horno con vacío a 60°C con un purgado de nitrógeno para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (988,6 g, 87,7% de rendimiento).

Ejemplo 12

Una tercera preparación de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se añadió ácido 4-acetil-1-naftalenocarboxílico (50 g, 0,2273 mol) en porciones a una suspensión de *N,N'*-carbonildiimidazol (39,76 g, 0,2388 mol) en acetonitrilo anhidro (200 ml) a 30°C. La solución se agitó durante 2 h a 30°C y después se enfrió a 20°C. Se añadió agua (1,06 g, 58,8 mmol) a la mezcla y se agitó durante 1 h. Después se añadió una solución de hidrocloreto de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (45,98 g, 0,2388 mol) en agua (21,5 g) a lo largo de 1 h a 19-20 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 17 horas. A la suspensión resultante se añadió agua (100 ml) seguido de la adición de una solución de carbonato sódico (24,1 g, 0,2274 mol) en agua (350 ml) a lo largo de 25 min y agua (350 ml) a lo largo de 22 min. La mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante 6,5 h y se filtró. El residuo se lavó 3 veces con agua (100 ml cada vez) y se secó en un horno con vacío a 50-60°C con un purgado de nitrógeno para dar el producto del título en forma de un sólido blanco (72,3 g, 86,1% de rendimiento).

Ejemplo 13

Una cuarta preparación de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se añadió acetonitrilo anhidro (40 ml) al ácido 4-acetil-1-naftalenocarboxílico (10,0 g, 46,5 mmol) y *N,N'*-carbonildiimidazol (7,62 g, 46,5 mmol). La solución se agitó durante 5,75 h a 25°C, y después se calentó a 30°C. Se añadió una solución de hidrocloreto de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (9,84 g, 50,8 mmol) en agua (4,32 g) a lo largo de 6 min. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 16,3 horas a 30°C y después se enfrió a 20°C. A la suspensión resultante se añadió agua (20 ml) seguido de una solución de carbonato sódico (9,86 g, 93 mmol) en agua (140 ml) a lo largo de aproximadamente 1 h. La mezcla de reacción se agitó a 20-25°C durante la noche, se mantuvo a 0-8°C durante 2,25 h y después se filtró. El residuo se lavó 3 veces con agua (20 ml cada vez) y se secó en un horno con vacío a 50°C con un purgado de nitrógeno para dar el producto del título en forma de un sólido blanquecino (14,83 g, 87,8% de rendimiento).

Ejemplo 14

Una quinta preparación de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se añadió ácido 4-acetil-1-naftalenocarboxílico (10,0 g, 46,5 mmol) a una suspensión de *N,N'*-carbonildiimidazol (8,21 g, 50,1 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml). La solución se agitó durante 1,3 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (0,2 ml, 11,1 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. Se preparó una solución de sulfato de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (11,25 g, 54,8 mmol) en agua (22,6 g) y se filtró para separar los materiales insolubles y después se añadió a lo largo de 3 min a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 21,3 h a 21-23°C. A la suspensión resultante, se añadió agua (20 ml), seguido de la adición de una solución de carbonato sódico (9,82 g, 92,7 mmol) en agua (140 ml) a lo largo de 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se agitó a 0-5°C durante 2,3 h y después se filtró. El residuo se lavó 3 veces con agua (20 ml cada vez) y se secó en un horno con vacío a 45°C con un ligero purgado de nitrógeno para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (12,6 g, 76,9% de rendimiento).

Ejemplo 15

Una sexta preparación de 4-acetil-*N*-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]etil]-1-naftalenocarboxamida

Se añadió ácido 4-acetil-1-naftalenocarboxílico (10,0 g, 46,5 mmol) a una suspensión de *N,N'*-carbonildiimidazol (8,22 g, 50,2 mmol) en acetonitrilo anhidro (40 ml). La solución se agitó durante 2 h 10 min de 19 a 21°C. Se añadió agua (0,2 ml, 11,1 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. Se preparó una solución de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida (9,03 g, 55,1 mmol) en agua (16,5 g) y se filtró para separar los materiales insolubles. El residuo sólido en el filtro se lavó con agua (1,58 g) y los lavados se combinaron con la solución acuosa filtrada de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida. La solución acuosa de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida se añadió a la mezcla de reacción que contenía el acilimidazol intermedio a lo largo de 12 min. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 20,6 h a temperatura ambiente. A la suspensión resultante se añadió agua (20 ml), seguido de la adición gota a gota de una solución de carbonato sódico (4,91 g, 46,3 mmol) en agua (70 ml) a lo largo de 16 min y agua (70 ml) a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se enfrió y se agitó a 2-7°C durante 2,5 h y después se filtró. El residuo se lavó 3 veces con agua (20 ml cada vez) y se secó en un horno con vacío a 45°C con un ligero purgado de nitrógeno para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (13,83 g, 84,4% de rendimiento).

Ejemplo 16

(Comparativo) Comparación de estabilidad para la base libre y sales de 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida

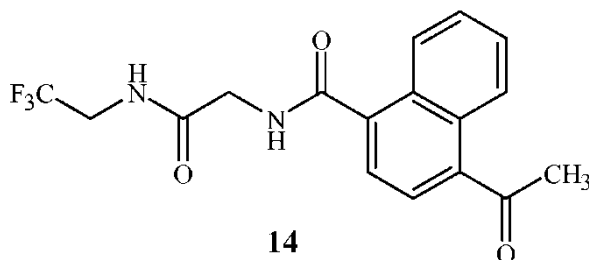
La 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida, base libre, mostró inesperadamente aumento de peso tras la exposición a temperatura ambiente, mientras que no lo hizo la correspondiente sal de hidrocloreto. Este resultado no se

esperaba puesto que las sales de hidrocloreuro de las aminos son con frecuencia bastante higroscópicas. Para caracterizar más la estabilidad de la amina libre y las sales de la 2-amino-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)acetamida, se llevaron a cabo los siguientes experimentos. Las muestras de la amina libre y las sales se expusieron al aire en el laboratorio durante un periodo de tiempo. Se determinó el aumento o pérdida de peso comparado con la muestra original.

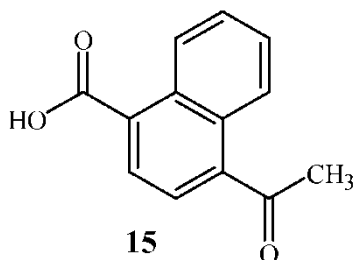
Sal	% de aumento (pérdida) de peso	Tiempo [días] en atmósfera ambiente
Base libre	4,65	3
Hidrocloreuro	(0,09)	2
Trifluoroacetato	(0,22)	2,6
Metanosulfonato	(0,76)	5

REIVINDICACIONES

1.- Un método para preparar un compuesto de fórmula 14

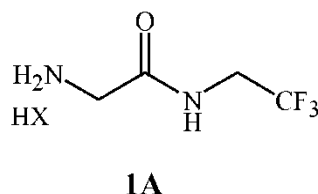
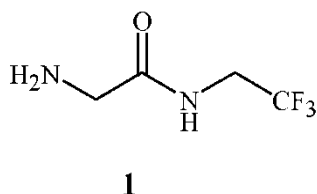


que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula 15



5

con un compuesto de fórmula 1 o 1A



en donde X es Cl, Br, CF₃CO₂, CH₃SO₃, (SO₄)_{1/2} o (PO₄)_{1/3}

y un reactivo de acoplamiento en presencia de una base.

2. El método de la reivindicación 1, en donde el reactivo de acoplamiento es el *N,N'*-carbonildiimidazol.
3. El método de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde los compuestos de fórmulas 1 o 1A y de fórmula 15 y el reactivo de acoplamiento se ponen en contacto en presencia de una base y un disolvente polar aprótico miscible con el agua.
4. El método de la reivindicación 3, en donde el disolvente polar aprótico miscible con el agua comprende acetonitrilo, tetrahydrofurano o dioxano.
5. El método de la reivindicación 3 o reivindicación 4, en donde la base deriva del reactivo de acoplamiento y el reactivo de acoplamiento es el *N,N'*-carbonildiimidazol.
6. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto de fórmula 15 primero se pone en contacto con el reactivo de acoplamiento para formar una mezcla y después se añade el compuesto de fórmula 1 o 1A a la mezcla en presencia de base.
7. El método de la reivindicación 6, en donde el compuesto de fórmula 1 o 1A se añade a la mezcla como un sólido o una solución en un disolvente polar aprótico miscible con el agua.
8. El método de la reivindicación 6, en donde el compuesto de fórmula 1 o 1A se añade a la mezcla como una solución o suspensión en agua.