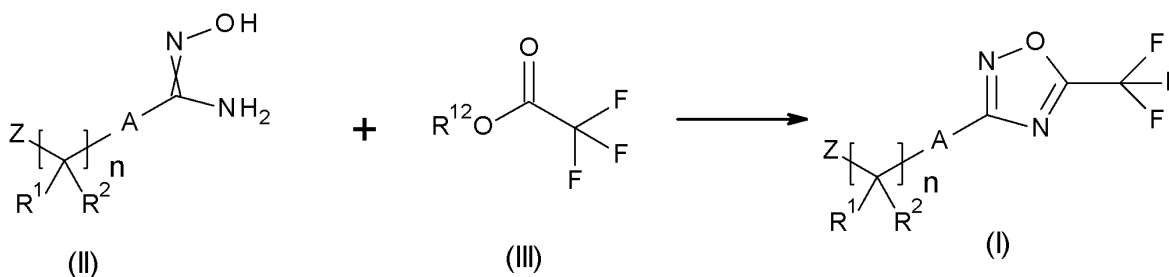


RESULTADOS EXPERIMENTALES

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (II) *mediante* reacciones con 1,0 -2,0 equivalentes de un reactivo trifluoroacilo de fórmula (III), en la que X es metoxi o etoxi (incluido 2,2,2-trifluoroacetato de metilo, 2,2,2-trifluoroacetato de etilo) opcionalmente en presencia de una base, incluidas bases orgánicas (por ejemplo, Et₃ N, piridina) o bases inorgánicas (p. ej. , NaOMe, NaOEt , NaO^tBu , KO^tBu , KO^{pentyl}) y opcionalmente en un disolvente adecuado (por ejemplo , MeOH, EtOH, THF, Me-THF, piridina, tolueno), a temperaturas entre 0°C y 60°C y opcionalmente a presión elevada. Se puede lograr una mejora en el rendimiento aislado mediante un tratamiento ácido usando una fuente de ácido adecuada (por ejemplo, AcOH, HCl/H₂O, HCl/dioxano, ácido cítrico). Ejemplos relacionados se pueden encontrar en los documentos WO2018177894, WO 2017/055473 y WO 2010/045251.

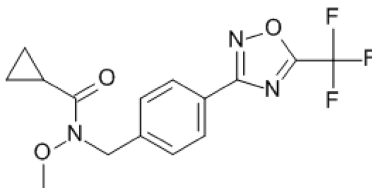


Esquema 1

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN ADICIONALES

La preparación de N-[[4-(N-hidroxycarbamimidoil)fenil]metil]-N-metoxi-ciclopropanocarboxamida y N'-hidroxi-4-metil-benzamidina se detalla en los documentos WO2018177894 y WO 2017/055473.

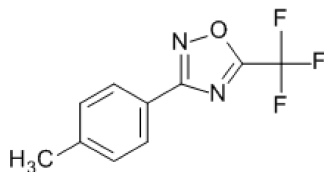
Ejemplo 1: Este ejemplo ilustra la preparación de N-metoxi-N-[[4-[5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]fenil]metil]ciclopropanocarboxamida.



A un matraz de 50 ml se añadió N-[[4-(N-hidroxicarbamimidoil)fenil]metil]-N-metoxi-ciclopropanocarboxamida (89 % de pureza, 0,20 g, 0,7 mmol) y tetrahidrofurano (2 ml) y tamices moleculares de 4 Å (150 mg) luego se enfrió a 0°C. Después, se introdujo terc-butóxido de sodio en porciones (0,1 g, 1 mmol) durante 5 minutos. A la suspensión resultante se le añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (0,200 g, 1,40 mmol) durante 5 minutos y se retiró el baño de hielo. Después de 2 horas, agua (20 ml) y acetato de etilo (40 ml), el contenido se agitó durante 10 minutos, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada total se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 0,18 g (60 % de rendimiento químico, 82 % de pureza) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo de color marrón.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8,09 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,05 (m, 2H), 0,86 (m, 2H). RMN ^{19}F (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : -65,33 (s).

Ejemplo 2: Este ejemplo ilustra la preparación de 3-(p-tolil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol.



A un matraz de 50 ml se le añadió N'-hidroxi-4-metil-benzamida (96 % de pureza, 1,0 g, 6,39 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml) y tamices moleculares de 4 Å (150 mg) y luego se enfrió a 0 °C. Después, se introdujo gota a gota una solución en tetrahidrofurano 1 M de terc-butóxido de potasio (6,39 mmol). A la suspensión resultante se le añadió gota a gota 2,2,2-trifluoroacetato de etilo (1,8 g, 12,78 mmol) durante 5 minutos y se retiró el baño de hielo. Se introdujo monohidrato de ácido cítrico (50 mg) para ajustar el pH a 5,9. Después de 15 minutos, el contenido bruto de la reacción se filtró sobre celite, se lavó dos veces con tetrahidrofurano (20 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida. La masa bruta resultante se diluyó con diclorometano (20 ml) y agua (5 ml). Se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La capa orgánica combinada total se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se

concentró a presión reducida para proporcionar 1,22 g del compuesto del título de un líquido amarillo pálido (rendimiento químico del 80 %, pureza por QNMR del 96 %).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,00 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 2,45 (s, 3H). RMN ¹⁹F (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : -65,41 (s).

La Tabla T3 a continuación representa variaciones adicionales de las condiciones de reacción detalladas en 3-(p-tolil)-5-(trifluorometil)-1,2,4-oxadiazol.

Tabla T3:

No.	III (eq.)	Escala (II-gm)	Base/ácido	Base equivalente	Disolvente (0,7 M)	Tiempo (horas)	Temperatura (°C)	Conv. HPLC (II:IV)	fuerza de ácido	Rendimiento aislado-IV (%)	Pureza (%)
1	2	0,5	NaOEt	4	EtOH	8	60	0:100	n / A	67	95
2	2	0,5	nah	2	THF	2	60	5:95	n / A	38	98
3	4	0.3	piridina		piridina	dieciséis	60	24:76	n / A	62	91
4	2	0,5	KO ^t Bu (1M en THF)	1	THF	3	24	5:95	n / A	62	94
5	2	0,5	KO ^t Bu (1M en THF)	1	Yo-THF	6	24	10:90	n / A	61	96
6	2	0,5	NaO ^t Bu (2 millones en THF)	1	THF	2	24	6:94	n / A	73	98
7	2	0,5	NaO ^t Bu (2 millones en THF)	1	DMF	2	24	7:93	n / A	66	97
8	2	0,5	KOpentyl (25% en tolueno)	1	THF	2	24	7:93	n / A	68	94

9	2	1	KO ^t Bu (1M en THF)	1	THF	2	24	7:93	n / A	68	95
10	2	1	KO ^t Bu (1M en THF)	1	THF	1	24	4:96	HCl 2N en dioxano	79	95
11	2	2	KO ^t Bu (1M en THF)	1	THF	1	24	8:92	ácido cítrico	80	96