



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 291 465**

51 Int. Cl.:
H04B 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02725224 .6**

86 Fecha de presentación : **15.04.2002**

87 Número de publicación de la solicitud: **1380121**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2004**

54 Título: **Procedimiento para preparar oxazolidinonas.**

30 Prioridad: **20.04.2001 US 285586 P**
19.03.2002 US 365581 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.03.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.03.2008

73 Titular/es: **Pharmacia & Upjohn Company L.L.C.**
7000 Portage Road
Kalamazoo, Michigan 49001, US

72 Inventor/es: **Perrault, William, R.;**
Pearlman, Bruce, A. y
Godrej, Delara, B.

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para preparar oxazolidinonas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento de una etapa para preparar 2-oxo-5-oxazolidinil-metilacetamidas farmacológicamente activas.

10 **Antecedentes de la invención**

Los agentes antibacterianos de oxazolidinona son una nueva clase sintética de antimicrobianos con actividad potente contra un número de patógenos humanos y veterinarios, incluyendo bacterias aeróbicas gram positivas tales como estafilococos y estreptococos de resistencia múltiple, organismos anaeróbicos, tales como las especies bacteroides y clostridia, y los organismos acidorresistentes tales como *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium*.

Los expertos en la técnica conocen bien diversas 2-oxo-5-oxazolidinil-metilacetamidas como antibacterianos farmacológicamente útiles. Los expertos en la técnica conocen bien diversos procedimientos para preparar estos agentes terapéuticos útiles.

Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 5.883.093 describe acetidina y pirrolidina feniloxazolidinonas como agentes antibacterianos y su preparación.

La Patente de Estados Unidos N° 5.688.792 describe oxazina y tiazina feniloxazolidinonas como agentes antibacterianos y su preparación.

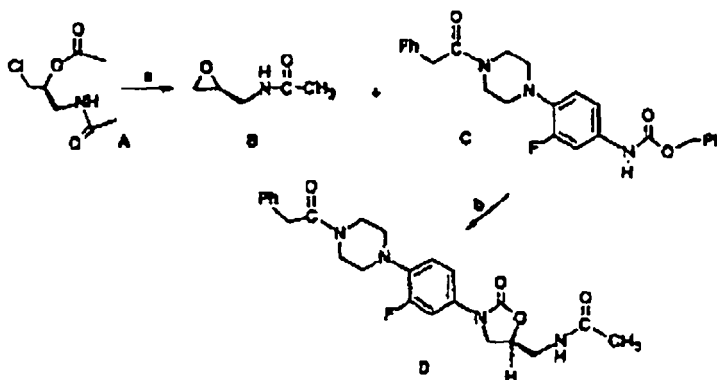
La Patente de Estados Unidos N° 5.952.324 describe oxazina y tiazina feniloxazolidinonas bicíclicas como agentes antibacterianos y su preparación.

La Patente de Estados Unidos N° 5.968.962 describe feniloxazolidinonas heterocíclicas con enlace C-C como agentes antibacterianos y su preparación.

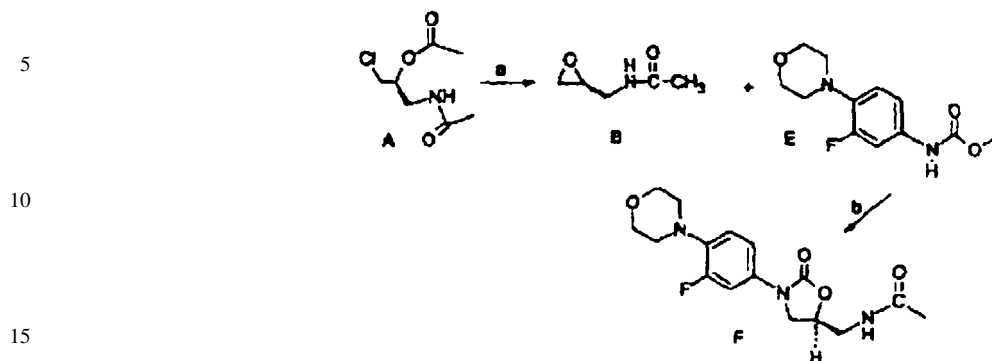
Todas las preparaciones arriba referenciadas requieren múltiples etapas para convertir N-aril-O-alquilcarbamato a 2-oxo-5-oxazolidinil-metilacetamida farmacéuticamente activa. La presente invención es un procedimiento de una etapa de N-aril-O-alquilcarbamatos a 2-oxo-5-oxazolidinil-metilacetamidas farmacéuticamente activas. La presente invención evita el aislamiento y purificación de intermediarios en cada etapa múltiple, por lo tanto, proporciona la producción conveniente y rápida de 2-oxo-5-oxazolidinil-metilacetamidas farmacéuticamente activas.

Descripción de la información

Tetrahedron Letters, Vol. 37, N° 44, páginas 7937 - 7940 describe la siguiente conversión en dos etapas de A a D:



La Patente de Estados Unidos N° 6.107.519 describe la siguiente reacción en dos etapas de A a F:



20 Los procedimientos arriba referenciados requieren dos etapas de las estructuras A a D ó F. Están implicados en el aislamiento de la estructura B, (S) N-oxiranilmetilacetamida, que es una sustancia química inestable y no se puede aislar a larga escala. Así pues, existe una necesidad insatisfecha de desarrollar un procedimiento de una etapa para la preparación de 2-oxo-5-oxazolidinil-metilacetamidas farmacéuticamente activas.

25 El documento WO 01/98297, publicado el 27 de diciembre de 2001, describe N-((5S)-3-[4-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenil]-2-oxo-1,3-oxazoliden-5-il)metil)acetamida como un agente antibacteriano y su preparación.

Sumario de la invención

30 La presente invención está dirigida a un procedimiento de “una etapa” para sintetizar 2-oxo-5-oxazolidinilmetilacetamidas. Específicamente, la presente invención proporciona un procedimiento novedoso para preparar una (S)-feniloxazolidinona de la fórmula I.



40 o una sal de la misma, que comprende hacer reaccionar un N-aril-O-alkilcarbamato de la fórmula II



50 o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula III



60 o una sal del mismo, en presencia de una base de alcóxido de litio, en un sistema disolvente que comprende THF y acetonitrilo; en el que X e Y son independientemente H ó F;

65 W1 es Cl, Br, ó -OS(O)₂-R;

W2 es -C(O)-R₁;

ES 2 291 465 T3

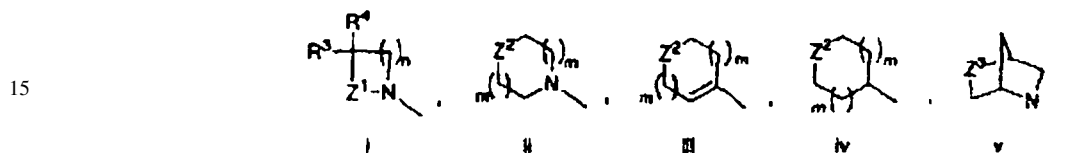
R es arilo o alquilo, el alquilo estando opcionalmente sustituido por uno o más F, Cl, Br ó I;

R¹ es CH₃, opcionalmente sustituido por uno a tres átomos de flúor o cloro;

5 R² es cicloalquilo, fenilo, -CH₂-fenilo, alquenilo C₂₋₆, ó alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido por uno a tres de F, Br, Cl, -O-alquilo C₁₋₆, y NR^{2a}R^{2b};

Cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente H ó alquilo C₁₋₄

10 Q es estructura i, ii, iii, iv, ó v:



20 ó Q y X tomados juntos son dihidropirrolidina, opcionalmente sustituida por R⁵;

Z¹ es CH₂(CH₂)_p, CH(OH)(CH₂)_p, ó C(O);

Z² es S, SO, SO₂, O, ó N(R⁶);

25 Z³ es S, SO, SO₂ ó O;

R³ es H ó CH₃;

30 R⁴ es

a) H,

b) HO,

35 c) alquilo C₁₋₃,

d) alcoxi C₁₋₄,

40 e) R⁷OCH₂=C(O)NH-,

f) R⁸OC(O)NH-,

g) alquilo C₁₋₃ -OC(O)-,

45 h) HOCH₂-,

i) CH₃ONH,

50 j) CH₃C(O)-,

k) CH₃C(O)CH₂-,

l) CH₃C(OCH₂CH₂O)-, ó

55 m) CH₃C(OCH₂CH₂O)CH₂-;

R³ y R⁴ tomados juntos con el átomo de carbono al que se están uniendo forman C(O), ó C(=NR⁹);

60 R⁵ es

a) CH₃C(O)-,

b) HC(O)-,

65 c) Cl₂CHC(O)-,

d) HOCH₂C(O)-,

ES 2 291 465 T3

- e) CH_3SO_2- ,
- f) $\text{F}_2\text{CHC}(\text{O})-$,
- 5 g) $\text{H}_3\text{CC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$,
- h) $\text{HC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$,
- i) $\text{R}^{10}\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$,
- 10 j) $\text{H}_3\text{CCHCH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$, ó
- k) bencil $\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$;

15 R^6 es

- a) H,
- b) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, o halo,
- 20 c) $-(\text{CH}_2)_h$ -arilo
- d) $-\text{COR}^{11}$
- e) $-\text{COOR}^{12}$
- 25 f) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_h-\text{COR}^{11}$,
- g) $-\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-6} ,
- 30 h) $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_h$ -arilo, ó
- i) $-(\text{CO})$ -Het;

35 R^7 es H, CH_3 , bencilo, ó $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$;

R^8 es alquilo (C_{1-3}), arilo, o bencilo;

R^9 es

- a) $\text{HO}-$
- b) $\text{CH}_3\text{O}-$
- 45 c) $\text{H}_2\text{N}-$
- d) $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{O}-$
- e) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$
- 50 f) aril- $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$,
- g) $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$
- 55 h) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, ó
- i) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$;

R^{10} es:

- a) CH_3- ,
- b) HOCH_2- ,
- 65 c) fenil- $\text{NH}-$, ó
- d) $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-$;

R¹¹ es:

a) H

b) alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, o halo,

c) -(CH₂)_h-arilo, ó

d) -(CH₂)_h-OR¹³

R¹² es:

a) alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, o halo,

b) -(CH₂)_h-arilo, ó

c) -(CH₂)_h-OR¹³

R¹³ es:

a) H

b) alquilo C₁₋₆,

c) -(CH₂)_h-arilo, ó

d) -CO(alquilo C₁₋₆);

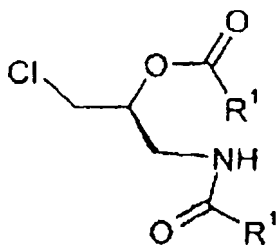
arilo es fenilo, piridilo o naftilo;

en cada aparición, arilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, alquilo C₁₋₆, -O alquilo C₁₋₆ ó S alquilo C₁₋₆, ó OC(O)CH₃; het es anillos heterocíclicos de 5 a 10 elementos con uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre; h es 1, 2, 3 ó 4; i es 0 ó 1; m es 0 ó 1; n es 1, 2 ó 3; y p es 0, 1 ó 2.

Las realizaciones de este aspecto de la invención pueden incluir una o más de las siguientes características. R¹ es -CH₃ ó -CHCl₂, R² es metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, bencilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-etoxietilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 2,2,2-tricloroetilo, isopropenilo, fenilo, p-tolilo, 2-metoxifenilo, ó 4-metoxifenilo. Q es estructura ii. Q es estructura iii ó iv. Z² es O ó SO₂. Z² es N(R⁵). R⁶ es COR¹¹. R¹¹ es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más OH. La base es alcóxido con uno a cinco átomos de carbono. El alcóxido es metóxido, etóxido, isopropóxido, isobutóxido, 2-etoxióxido, 2-(N,N-dimetilamino)etóxido, 2,2,2-tricloroetóxido, ó 2,2,2-trifluoroetóxido. W1 es Cl. W1 es Br. W1 es -OS(O)₂-R.

La presente invención también proporciona intermediarios novedosos.

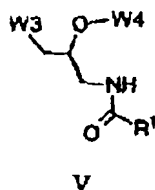
El intermediario de la fórmula IV es útil en el procedimiento para preparar una (S)-feniloxazolidinona de la fórmula I descrita anteriormente.



IV

en la que R¹ es CHCl₂, CH₂Cl, CCl₃, CHF₂, CH₂F ó CF₃.

El intermedio de la fórmula V también es útil en el procedimiento para preparar una (S)-feniloxazolidinona de la fórmula I descrita anteriormente.



en la que

W3 es $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}$;

W4 es $-\text{C}(\text{O})-\text{R1}$;

R es arilo o alquilo, el alquilo estando opcionalmente sustituido por uno o más F, Cl, Br, ó I; y

R¹ es CH₃, opcionalmente sustituido por uno a tres átomos de flúor o cloro.

Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos y frases tienen los significados, definiciones y explicaciones conocidos en la técnica. Algunas de las frases usadas de forma más común se describen en más detalle a continuación.

El contenido en átomos de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburos se indica mediante un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo C_{i-j} indica un resto del número entero “i” al número entero “j” de átomos de carbono, inclusive. Así pues, por ejemplo, alquilo C₁₋₇ se refiere a alquilo de uno a siete átomos de carbono, inclusive.

Alquilo se refiere tanto a los grupos lineales como ramificados, pero la referencia a un radical individual tal como “propilo” abarca solamente el radical de cadena lineal, mientras que la referencia específica a “isopropilo” abarca solamente el isómero de cadena ramificada. Cuando el alquilo puede estar parcialmente insaturado, la cadena alquilo puede comprender uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3 ó 4) dobles o triples enlaces en la cadena.

Alqueno se refiere tanto a los grupos alquilo lineales como ramificados que contienen uno o más dobles enlaces en la cadena de carbono.

Cicloalquilo se refiere a un sistema de anillo cicloalquilo de tres a siete elementos.

Alcoxi se refiere a un grupo $-\text{O}-\text{alquilo}$ en el que el alquilo es un grupo alquilo lineal o ramificado.

Arilo se refiere a fenilo, piridilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, alquilo C₁₋₆, O alquilo C₁₋₆, ó S alquilo C₁₋₆, ó $-\text{OC}(\text{O})\text{CH}_3$.

Halógeno o halo se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término “het” se refiere a anillos heterocíclicos de 5 a 10 elementos que contienen uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno, y azufre formando tales grupos como, por ejemplo, piridina, tiofeno, furano, pirazolina, pirimidina, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 3-pirazinilo, 2-quinolilo, 3-quinolilo, 1-isoquinolilo, 3-isoquinolilo, 4-isoquinolilo, 2-quinazolinilo, 4-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1-ftalazinilo, 4-oxo-2-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 5-pirazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 4-oxo-2-oxazolilo, 5-oxazolilo, 4,5-dihidrooxazol, 1,2,3-oxatiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,5-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-isotiazol, 4-isotiazol, 5-isotiazol, 2-indolilo, 3-indolilo, 3-indazolilo, 2-benzoxazolilo, 2-benzotiazolilo, 2-bencimidazolilo, 2-benzofuranilo, 3-benzofuranilo, benzoisotiazol, bencisoxazol, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-isopirrolilo, 4-isopirrolilo, 5-isopirrolilo, 1,2,3-oxatiazol-1-óxido, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, 5-oxo-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-oxo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-oxo-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrazol-5-ilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 1-pirazolilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, 1-tetrazolilo, 1-indolilo, 1-indazolilo, 2-isindolilo, 7-oxo-2-isindolilo, 1-purinilo, 3-isotiazolilo, 4-isotiazolilo y 5-isotiazolilo, 1,3,4-oxadiazol, 4-oxo-2-tiazolinilo, ó 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, tiazolediona, 1,2,3,4-tiatiazol, o 1,2,4-ditiazolona.

Cada uno de estos restos puede estar sustituido según convenga.

ES 2 291 465 T3

Debería apreciarse que comenzar con un (S)-acetamidoacetoxipropano de la fórmula III proporciona una (S)-2-oxo-5-oxazolidinilmetilacetamida farmacéuticamente activa de la fórmula I. Si el procedimiento de la presente invención empieza con una forma racémica, el producto obtenido es la forma racémica correspondiente.

Una realización preferida de un compuesto de la fórmula I o III es en la que R^1 es un grupo metilo.

Otra realización preferida de un compuesto de la fórmula I o III es en la que R^1 es un grupo diclorometilo.

Otra realización preferida de un compuesto de la fórmula I o II es en la que Q es estructura ii.

Una realización más preferida de un compuesto de la fórmula I o II es en la que Q es estructura ii y Z^2 es O.

Una realización más preferida de un compuesto de la fórmula I o II es en la que Q es estructura ii y Z^2 es SO_2 .

Otra realización preferida de un compuesto de la fórmula I o II es en la que Q es estructura iii.

Otra realización preferida de un compuesto de la fórmula I o II es en la que Q es estructura iv.

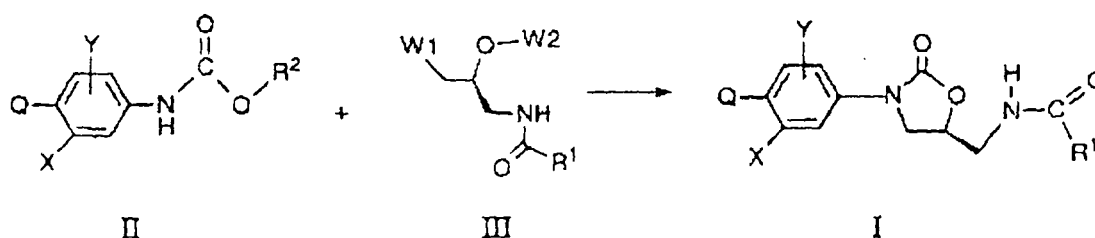
Otra realización preferida de un compuesto de la fórmula I o II es en la que Q es estructura ii, iii, ó iv, en la que Z^2 es $N(R^6)$, en la que R^6 es COR^{11} , en la que R^{11} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más OH.

Otra realización preferida de un compuesto de la fórmula II es en la que R_2 es isobutilo.

Otra realización preferida de un compuesto de la fórmula II es en la que R_2 es bencilo.

El Esquema I ilustra el procedimiento sintético general para la preparación de 2-oxo-5-oxazolidinilmetilacetamidas farmacéuticamente activas.

Esquema I



Como se muestra en el Esquema I, la reacción de un carbamato de la fórmula II con un (S)-acetamidoacetoxipropano de la fórmula III proporciona la correspondiente (S)-2-oxo-5-oxazolidinilmetilacetamida de la fórmula I, en la que W_1 , W_2 , R^1 , R^2 , Q, X e Y son igual como se define previamente o en las reivindicaciones. La reacción tiene lugar en presencia de una base de alcóxido de litio y un sistema disolvente que comprende THF y acetonitrilo.

Un grupo alcóxido preferido tiene de uno a cinco átomos de carbono.

Las bases más preferidas contienen un catión de litio y un grupo alcóxido, tal como t-amilato de litio o t-butoxido de litio.

El grupo alcóxido puede ser recto o ramificado, y tener de uno a siete átomos de carbono. Un alcóxido preferido es metóxido, etóxido, isopropóxido, isobutoxido, 2-etoxióxido, 2-(N,N-dimetilamino)etóxido, 2,2,2-tricloroetóxido, ó 2,2,2-trifluoroetóxido. Se pueden usar las sales de alcóxido comerciales tales como metóxido, etóxido o isopropóxido de litio, o el alcóxido se puede formar *in situ* haciendo reaccionar una base que contiene un catión de litio y cuyo ácido conjugado tiene un pK_{DMSO} superior a aproximadamente 12 con un alcohol correspondiente tal como metanol, etanol o isopropanol. El término " pK_{DMSO} " se refiere a que el valor pK de una base se determina en dimetilsulfóxido. Se necesitan al menos dos (2) equivalentes de alcóxido de litio para la reacción.

La elección de disolvente está relacionada con la solubilidad del carbamato de la fórmula II y (S)-acetamidoacetoxipropano de la fórmula III. El sistema de disolvente incluye dos o más disolventes. Inesperadamente, un sistema co-disolvente que incluye THF y acetonitrilo permite la disolución de concentraciones superiores de los carbamatos de la fórmula II y (S)-acetamidoacetoxipropanos de la fórmula III en lo que se refiere a las reacciones que utilizan THF y acetonitrilo solos. Aumentando la concentración del material de partida disuelto aumenta la cantidad de producto aislado.

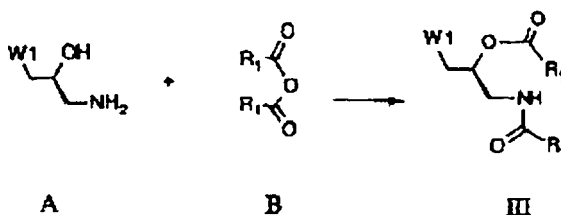
Todas las bases, disolventes y sales de litio arriba referenciados están disponibles en el mercado.

ES 2 291 465 T3

El material de partida, carbamatos de la fórmula II, se puede preparar de acuerdo con los procedimientos bien conocidos en la técnica, específicamente, se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en las Patentes de Estados Unidos n° 5883092, 56883093, 5952324 y 5968962.

El material de partida de la fórmula III se puede preparar de acuerdo con el Esquema II utilizando equivalentes diferentes del anhídrido ácido de la fórmula B así como los procedimientos descritos en Tetrahedron Letters, Vol. 37, N° 44, págs. 7937 - 7940 y el documento WO 9924393. (S)-N-(3-bromo-2-hidroxipropil)-acetamida y (S)-N-(2-acetoxi-3-bromopropil)-acetamida están disponibles en el mercado en Samsung Fine Chemicals.

Esquema II



Cuando cada grupo metilo de un compuesto de la fórmula III está sustituido por uno, dos, o tres átomos de halógeno, se puede obtener haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula A con anhídrido cloroacético, anhídrido dicloroacético, anhídrido tricloroacético, anhídrido fluoroacético, y etc. Todos estos reactivos están disponibles en el mercado. Los compuestos de la fórmula III sustituidos por uno, dos, o tres átomos de halógeno son compuestos nuevos.

Definiciones

Todas las temperaturas son en grados centígrados.

TLC se refiere a cromatografía en capa fina.

HPLC se refiere a cromatografía líquida de alta resolución.

THF se refiere a tetrahidrofurano.

DMF se refiere a dimetilformamida.

DMAC se refiere a dimetilacetamida.

Cromatografía (cromatografía en columna y ultrarrápida) se refiere a la purificación/separación de compuestos expresados como (soporte, eluyente). Se entiende que las fracciones apropiadas se acumulan y concentran para proporcionar el (los) compuesto (s) deseado (s).

IR se refiere a espectroscopia infrarroja.

CMR se refiere a espectroscopia de resonancia magnética de C-13, los desplazamientos químicos se reseñan en ppm (δ) campo abajo de TMS.

NMR se refiere a espectroscopia de resonancia magnética nuclear (de protón), los desplazamientos químicos se reseñan en ppm (δ) campo abajo de tetrametilsilano.

MS se refiere a espectrometría de masas expresada como m/e, m/z o masa/unidad de carga. $[M + H]^+$ se refiere al ión positivo de un compuesto parental más un átomo de hidrógeno. EI se refiere a impacto de electrones. CI se refieren a ionización química. FAB se refiere a bombardeo de átomos rápido.

Farmacéuticamente aceptable se refiere a aquellas propiedades y/o sustancias que son aceptables para el paciente desde un punto de vista farmacológico/toxicológico y para el químico farmacéutico que prepara desde un punto de vista físico/químico en lo que se refiere a la composición, formulación, estabilidad, aceptación del paciente y biodisponibilidad.

Cuando se usan pares de disolventes, las relaciones de disolventes usadas son volumen/volumen (v/v).

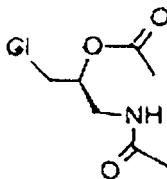
Cuando se usa la solubilidad de un sólido en un disolvente, la relación del sólido al disolvente es peso/volumen (p/v).

Ejemplos

Sin una elaboración adicional, se cree que un experto en la técnica, usando la descripción anterior, puede poner en práctica la presente invención en toda su extensión. Los siguientes ejemplos detallados describen cómo preparar los diversos compuestos y/o realizar los diversos procedimientos de la invención y deberán considerarse meramente ilustrativos, y de ninguna forma limitaciones de la descripción anterior. Aquellos expertos en la técnica pronto reconocerán las variaciones apropiadas dentro del alcance de las reivindicaciones de los procedimientos, así como de los reactivos y de las condiciones y técnicas de la reacción.

Preparación 1

(S)-N-[2-(acetiloxi)-3-cloropropil]acetamida

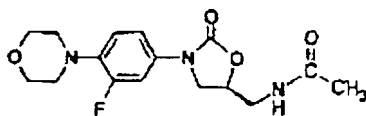


A una suspensión de clorhidrato de (S)-1-amino-3-cloro-2-propanol (500 g, 3,43 mol) en cloruro de metileno (1,54 kg) y anhídrido acético (803 g, 7,87 mol) se añade piridina (340 g, 4,3 mol) durante 1 h mientras se mantiene de 38°C a 46°C. Después la mezcla se agita de 21°C a 46°C durante 22 h. Se añade agua (600 ml) de 22°C a 24°C, después carbonato potásico acuoso (47% en peso, 2,0 kg, 6,80 mol), mientras se mantiene de 6°C a 11°C. Se añade agua (600 ml) y cloruro de metileno (600 ml) y se separan las fases a 24°C. La solución acuosa se lava con cloruro de metileno (600 ml) y los extractos orgánicos reunidos se concentran a presión reducida hasta 1,3 litros de volumen total. Se añade tolueno (2 x 1,0 litro) y la mezcla se concentra hasta 1,4 litros después de cada adición. La mezcla se enfría a 24°C y se añaden isooctanos (2,3 litros). La suspensión resultante se enfría a 0°C y el precipitado se recoge por filtración en vacío, se lava con isooctanos (700 ml) y se seca en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título. Este compuesto también se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 9924393 o Tetrahedron Letters, Vol. 37, N° 44, págs. 7937 - 7940.

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,00, 2,12, 3,50, 3,60, 3,70, 5,09, 6,05; MS (CI) m/z 194 (M + H, ³⁵Cl, 100), 196 (M + H, ³⁷Cl, 34); Calc. anal. para C₇H₁₂ClNO₃; C, 43,42; H, 6,25; N, 7,23; encontrado C, 43,36; H, 6,34; N, 7,36; [α]_D²⁵ = -9 (C 0,87, cloruro de metileno).

Ejemplo de referencia 1

(S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morfoninilfenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



A Dimetilformamida en forma de disolvente

A una solución de N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinilfenilina (1,032 g, 3,125 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,0 ml) y metanol (0,202 g, 6,32 mmol, 2,02 eq.) a 20°C se añade una solución de t-butoxido de litio en THF (4,16 g de una solución de 18,1 % en peso, 9,39 mmol, 3,00 eq.) mientras se mantiene por debajo de 24°C con un baño helado. La solución se enfría hasta 5°C y se añade (S)-N-[2-(acetiloxi)-3-cloropropil]acetamida (1,207 g, 6,234 mmol, 2,00 eq.). La solución resultante se deja estar a 21°C durante 21 horas en cuyo punto la HPLC mostró una conversión al 86,8%. Se añade cloruro de amonio acuoso saturado (5,0 ml) seguido de agua (30 ml), cloruro sódico acuoso saturado (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las fases se separan y la solución acuosa se lava con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran hasta producir un aceite en vacío (4,209 g). Se añaden xilenos A.R. (25 ml) y el producto se cristaliza por agregación de cristal de siembra y sonicación. El producto se recoge por filtración en vacío, se lava con xilenos A.R. (10 ml) y se seca en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (0,6509 g, 61,8%). El filtrado se concentra en vacío hasta producir un aceite y se añaden xilenos (15 ml). La segunda cosecha se cristaliza por agregación de cristal de siembra y sonicación. El producto se recoge por filtración en vacío, se lava con xilenos A.R. (10 ml) y se seca en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (0,1085 g, 10,3%).

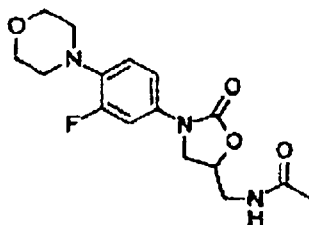
¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,43, 7,07, 6,91, 6,43, 4,77, 4,02, 3,86, 3,76, 3,66, 3,05, 2,02; MS (EI) m/z (intensidad relativa) 337 (90), 293 (81), 209 (100); Calc. anal. Para C₁₆H₂₀FN₃O₄; C, 56,97; H, 5,97; N, 12,46; encontrado: C, 56,86; H, 6,05; N, 12,44; [α]_D²⁵ = -16 (C 1,05, etanol).

B THF en forma de disolvente

A N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinilanilina (5,006 g, 15,15 mmol) y t-butoxido de litio (3,621 g, 45,23 mmol, 2,99 eq.) se añade THF (15 ml) proporcionando una solución beige después de una temperatura exotérmica moderada de 24°C a 31°C. La mezcla se enfría a 14°C y se añade metanol (0,9691 g, 30,25 mmol, 2,00 eq.) con una temperatura exotérmica hasta 20°C. La solución resultante se enfría a 7°C, proporcionando una suspensión espesa. Se añade (S)-N-[2-(acetiloxi)-3-cloropropil]acetamida (5,885 g, 30,39 mmol, 2,01 eq.) y la mezcla se agita de 15°C a 18°C durante 15 h. Se añade ácido acético (1,73 ml, 30,22 mmol, 2,00 eq.) con una temperatura exotérmica de 13°C a 27°C, seguido de agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Las fases se separan y la solución acuosa se lava con cloruro de metileno (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre sulfato de magnesio y después se concentran en vacío hasta un peso neto de 18 g. El aceite resultante se siembra y se añade acetato de etilo (28 g) para proporcionar una suspensión fina. La suspensión se concentra a 29 g y se añade acetato de etilo (30 g). La suspensión se enfría a -25°C y el producto se recoge por filtración en vacío, se lava con acetato de etilo a -25°C (2 x 5 ml) y se seca en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (3,725 g, 72,9%): tiempo de retención HPLC 1,60 min. condiciones: Inertsil ODS-2 5,0 micrómetros 150 x 4,6 min, caudal de flujo = 2,0 ml/min, elución del gradiente de 40:60 A:B a 80:20 A:B durante 10 minutos; A = acetonitrilo; B = agua.

Ejemplo de referencia 2

(+/-) N-[[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



A Dimetilformamida en forma de disolvente

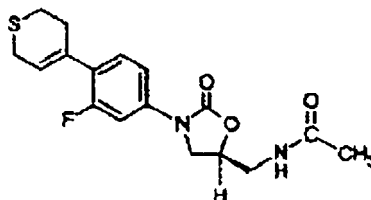
A una solución de 1-acetamido-2-hidroxi-3-cloropropano (0,879 g, 5,80 mmol) en DMF (1,0 ml) a -40°C se añade t-butoxido de litio (0,4620 g, 5,77 mmol), seguido de N-benciloxi-3-fluoro-4-morfolinilanilina (2,013 g, 6,09 mmol), t-butoxido de litio (0,4671 g, 5,84 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla se calentó a 20°C y se agitó durante 22 h. La HPLC [la fase estacionaria es 4,6 x 250 mm columna Zorbax RX-C8; la fase móvil es acetonitrilo (650 ml), trietilamina (1,85 ml), ácido acético (1,30 ml) y agua en cantidad suficiente para hacer 1.000 ml; caudal de flujo = 3,0 ml/min; detección UV a 254 nm] mostró que el componente principal era el compuesto del título (Rt = 0,95 min).

B Dimetilcetamida en forma de disolvente

A una solución de N-carbobenzoxi-3-fluoro-4-morfolinilanilina (0,1315 g, 0,3981 mmol) y etóxido de litio (0,0817 g, 1,571 mmol, 3,95 eq.) en N,N-dimetilacetamida (0,60 ml) se añade N-[2-(acetiloxi)-3-cloropropil]acetamida (0,0760 g, 0,3925 mmol, 0,99 eq.). La mezcla se agita a temperatura ambiente 23,5 h para proporcionar el compuesto del título. Gel de sílice TLC R_f = 0,46 (metanol/cloruro de metileno al 10%).

Ejemplo de referencia 3

(S)-N-[[3-[4-(3,6-dihidro-2H-tioplan-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



A una mezcla de ácido [4-(3,6-dihidro-2H-tioplan-4-il)-3-fluorofenil]carbámico se añade 2-metilpropil éster (17,89 g, 57,83 mmol), (S)-N-[2-(acetiloxi)-3-cloropropil]acetamida (22,35 g, 115,42 mmol, 2,00 eq.), metanol (3,66 g, 114 mmol, 1,97 eq.), 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (0,1365 g, 0,6194 mmol, 0,0107 eq.), tolueno (52 ml), isooctanos (49 ml), y N,N-dimetilformamida (34,3 ml) a una solución de t-butoxido de litio (13,94 g, 174,1 mmol, 3,01 eq.) en isooctanos (130 ml) durante 1,6 h mientras se mantiene a 15°C. Se añaden isooctanos (20 ml) y la mezcla se agita de 15°C a 19°C durante 17 h. La mezcla se enfría a 0°C y se añade ácido acético (6,7 ml, 117 mmol, 2,02 eq.). La mezcla se calienta a 21°C y se añade metanol (29 ml). Las fases se separan y la superior se lava dos veces con una mezcla de metanol (29 ml) y agua (9 ml). A las fases inferiores combinadas se añade agua (69 ml) y cloruro de metileno (69

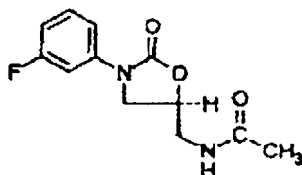
ES 2 291 465 T3

ml). Las fases se separan y la fase superior se lava dos veces con cloruro de metileno (69 ml). Las fases inferiores combinadas se concentran a presión reducida hasta un volumen total de 112 ml. Se añade metanol (69 ml) y la mezcla se concentra hasta 112 ml. Se añade metanol (69 ml) y la mezcla se concentra hasta 75 ml, después se añade tolueno (65 ml). Se añade agua (65 ml) durante ½ hora mientras se mantiene de 19°C a 30°C. La mezcla se enfría a 9°C y se añaden isooctanos (56 ml). La suspensión se enfría a 0°C y el precipitado se recoge por filtración en vacío, se lava con agua (22 ml) e isooctanos (22 ml) y se seca en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (15,909 g, 78,5%): tiempo de retención HPLC = 2,77 min. (columna = Phenomenex Luna 5,0 micrómetros C-8(12) 150 x 4,6 mm, caudal de flujo = 2,0 ml/min, elución del gradiente de 40:60 A:B a 73,3:26,7 A:B durante 15 minutos; A = acetonitrilo; B = agua).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 2,02, 2,62, 2,85, 3,32, 3,68, 3,79, 4,04, 4,797, 6,01, 6,56, 7,12, 7,19, 7,37; MS (EI) m/z 350 (M⁺, 100); Calc. Anal. para C₁₇H₁₉FN₂O₃S: C, 58,27; H, 5,47; N, 7,99; Encontrado: C, 58,18; H, 5,51; N, 7,92.

Ejemplo de referencia 4

(S)-N-[[3-(3-fluorofenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

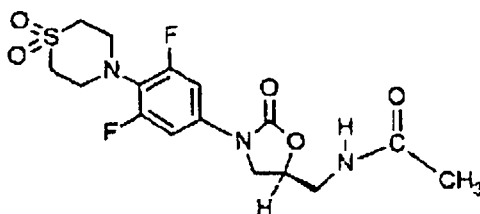


A una mezcla de ácido 3-fluorofenilcarbámico se añade 2-metilpropil éster (300,0 g, 1,42 mmol), (S)-N-[2-acetilo-3-cloropropil]acetamida (556,1 g, 2,87 mol, 2,02 eq.), metanol (90,03 g, 2,81 mol, 1,98 eq.), y N,N-dimetilformamida (500 ml) a una suspensión de t-amilato de litio (401,3 g, 4,27 mol, 3,00 eq.) en heptano (1 litro) mientras se mantiene de -4°C a 7°C, seguido de heptano (100 ml). Después la mezcla se agita de 19°C a 20°C durante 21 horas. La mezcla de la reacción se añade después a una mezcla de cloruro de amonio (228 g, 4,26 mol, 3,00 eq.), agua (2 litros) y tolueno (1,0 litro) mientras se mantiene de 8°C a 10°C. La mezcla de la reacción se aclara en una mezcla de agua (100 ml), cloruro de amonio saturado (50 ml) y tolueno (100 ml). El precipitado se recoge por filtración en vacío y se lava con heptano (1 litro) y agua (1 litro) y se seca en una corriente de nitrógeno para proporcionar 252,4 g de producto bruto. Esto se tritura en acetonitrilo (1 kg) a 90°C y la suspensión se concentra a presión reducida hasta un volumen total de 800 ml. Se añade tolueno (1.900 ml) mientras se concentra para mantener un volumen total de 800 ml. Se añade agua (1 litro) y heptano (1 litro) y el precipitado se recoge por filtración en vacío, se lava con agua (750 ml) y heptano (250 ml) y se seca en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (225,7 g, 63,0%).

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,84, 3,35 3,43, 3,76, 4,13, 4,75, 6,96, 7,31, 7,43, 7,50, 8,25; Calc. Anal para C₁₂H₁₃FN₂O₃; C, 57,14; H, 5,19; N, 11,11; encontrado: C, 56,99; H, 5,21; N, 11,09 [α]_D²⁵ = -40 (C 1,05, acetonitrilo). Se recoge una segunda cosecha de los filtrados que proporcionaron el compuesto del título adicional (46,8 g, 13,1%, rendimiento total = 76,1%).

Ejemplo 5

N-[[[(5S)-3-[4-(1,1-Dióxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



A THF en forma de disolvente

Se prepara una suspensión de t-butoxido de litio (18,0 g, 223,5 mmol, 3,00 eq.) en THF (100 ml). Se disuelve 4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenilcarbamatato de isobutilo (27,0 g, 74,5 mmol) en THF (180 ml), después se añade a la suspensión de t-butoxido de litio mientras se mantiene por debajo de 20°C. La mezcla se agita durante 15 minutos, después se añade metanol (6,1 ml, 149 mmol, 2,0 eq.). Se disuelve (S)-N-[2-(acetiloxi)-3-cloropropil]acetamida (28,9 g, 149 mmol, 2,0 eq.) en THF (100 ml) y se añade a la mezcla de la reacción durante 1 hora mientras

ES 2 291 465 T3

se mantiene la temperatura de la reacción entre 15°C y 17°C. La solución amarillo/marrón clara turbia se agita de 15°C a 16°C durante 16h. Después la suspensión se interrumpe con ácido acético concentrado (8,6 ml, 149 mmol, 2,0 eq.) mientras se mantiene por debajo de 20°C. Se añade agua (75 ml) a través de un embudo de adición durante 3 minutos. Las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua (20 ml). La fase orgánica se concentra hasta aproximadamente 200 ml de volumen total. Se añade isopropanol (300 ml) lentamente a la solución naranja agitada a través de una bomba de jeringa a una velocidad 2 ml/min. Después, la suspensión amarilla se enfría hasta aproximadamente 5°C a 10°C y se agita durante 30 minutos. El producto se recoge por filtración en vacío, se lava con isopropanol frío (2 x 100 ml) y se seca en vacío a 60°C durante toda una noche para proporcionar el compuesto del título (22,0 g, 73%): tiempo de retención HPLC = 3,0 minutos (99,8% área); procedimiento HPLC: Inertsil ODS-2 5,0 micrómetros 150 x 4,6 mm, caudal de flujo = 1,0 ml/min, detección a 254 nm, disolvente de elución isocrática: tampón 479,5 g (agua 1 l, formato de amonio 1,57 g, ácido fórmico a pH = 3,2) y acetonitrilo 409,1 g.

B Mezcla de THF y acetonitrilo en forma de disolvente

A una mezcla de 4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenilcarbamato de isobutilo (100 g, 276 mmol), (S)-N-[2-(acetiloxi)-3-cloropropil]acetamida (106,8 g, 552 mmol, 2,0 eq.), THF (60 ml), metanol (17,7 g, 552 mmol, 2,0 eq.) y acetonitrilo (200 ml) se añade t-butoxido de litio (66,3 g, 828 mmol, 3,0 eq.) y THF (140 ml) durante 2 h mientras se mantiene por debajo de 5°C. La mezcla se agita de 14°C a 18°C durante 20 h y se añade ácido acético (33,1 g, 552 mmol, 2,0 eq.) mientras se mantiene por debajo de 20°C. HPLC indicó una conversión >90% al compuesto del título (tiempo de retención 1,8 min): Procedimiento HPLC: Inertsil ODS-2 5,0 micrómetros 150 x 4,6 mm, caudal de flujo = 2,0 ml/min, detección a 229 nm, elución del gradiente de 40:60 acetonitrilo : agua a 80:20 acetonitrilo : agua durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se enfrió a 7°C y se añadió ácido acético (33,1 g, 552 mmol, 2,0 eq.). Se añadió agua (550 ml) y la mezcla se concentró en vacío hasta un volumen total de 800 ml. Después se añadió THF (50 ml), metanol (300 ml) y tolueno (600 ml) y se separaron las fases a 60°C - 65°C. La fase superior se lavó con una mezcla de metanol (100 ml) y agua (400 ml) y las fases inferiores combinadas se lavaron con tolueno (600 ml). El lavado de tolueno se extrajo con una mezcla de agua (400 ml) y metanol (100 ml). Las fases inferiores combinadas se concentraron en vacío hasta 1,8 l y se extrajeron con cloruro de metileno (3 x 500 ml). Los extractos combinados se concentraron en vacío hasta 1.000 ml. Se añadió agua (1.600 ml) y la mezcla se concentró hasta un volumen total de 1.500. Se añadió metanol (600 ml) y la mezcla se concentró hasta un volumen total de 2.000 ml a 75°C. La suspensión se enfrió a 0°C y el precipitado se recogió por filtración en vacío, se lavó con agua fría (1.000 ml) y se secó en una estufa al vacío a 60°C para proporcionar el compuesto del título (91,1 g, 81,8%).

Inesperadamente, los sistemas co-disolventes que incluyen THF y acetonitrilo permiten la disolución de concentraciones superiores del material de partida en lo que se refiere a las reacciones que utilizan THF y acetonitrilo solos. Aumentando la concentración del material de partida disuelto aumenta la cantidad de producto aislado. De manera ventajosa, el sistema co-disolvente THF/acetonitrilo hierve a bajas temperaturas, de tal forma que el producto se puede aislar en producción a gran escala a un coste más económico y en una condición de la reacción más segura en cuanto a los sistemas de disolvente de ebullición superior tales como DMF.

C Acetonitrilo en forma de disolvente

A una mezcla de 4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenil carbamato de isobutilo (5,0 g, 14 mmol), (S)-N-[2-(acetiloxi)-3-cloropropil]acetamida (5,4 g, 28 mmol, 2,0 eq.), metanol (0,88 g, 28 mmol, 2,0 eq.) y acetonitrilo (17 ml) se añade t-butoxido de litio (3,3 g, 41 mmol, 3,0 eq.) y acetonitrilo (18 ml) mientras se mantiene por debajo de 5°C. La mezcla se agita de 15°C a 23°C durante 1 día. HPLC indicó la conversión al compuesto del título (tiempo de retención: 1,8 minutos): Procedimiento HPLC: Inertsil ODS-2 5,0 micrómetros 150 x 4,6 mm, caudal de flujo = 2,0 ml/min, detección a 229 nm, elución del gradiente de 40:60 acetonitrilo : agua a 80:20 acetonitrilo : agua durante 10 minutos.

D Cloruro de metileno, cloruro de metileno y acetonitrilo o cloruro de metileno y THF en forma de disolvente

De acuerdo con el procedimiento del ejemplo anterior y haciendo variaciones no críticas, pero sustituyendo una mezcla de cloruro de metileno y acetonitrilo, una mezcla de cloruro de metileno y THF, o DMF por acetonitrilo, HPLC indicó la conversión al compuesto del título (tiempo de retención: 1,8 minutos): Procedimiento HPLC: Inertsil ODS-2 5,0 micrómetros 150 x 4,6 mm, caudal de flujo = 2,0 ml/min, detección a 229 nm, elución del gradiente de 40:60 acetonitrilo : agua a 80:20 acetonitrilo : agua durante 10 minutos.

E Diisopropilamida de litio en forma de base

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 4 y haciendo variaciones no críticas, pero sustituyendo diisopropilamida de litio (1 eq.) y t-butoxido de potasio (2 eq.) por t-butoxido de litio, HPLC indicó la formación del compuesto del título (tiempo de retención: 1,7 minutos): Procedimiento HPLC: Inertsil ODS-2 5,0 micrómetros 150 x 4,6 mm, caudal de flujo = 2,0 ml/min, detección a 229 nm, elución del gradiente de 40:60 acetonitrilo : agua a 80:20 acetonitrilo : agua durante 10 minutos.

ES 2 291 465 T3

Ejemplo de referencia 6

(S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morfonilfenil)-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (etóxido o isopropóxido en forma de nucleófilo)

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 1 y haciendo variaciones no críticas, pero sustituyendo etanol (2 eq) o isopropanol (2 eq.) por metanol, HPLC indicó la formación del compuesto del título (tiempo de retención: 0,9 minutos): Inertsil ODS-2 5,0 micrómetros 150 x 4,6 mm, caudal de flujo = 2,0 ml/min, elución del gradiente de 40:60 A : B a 80:20 A : B durante 10 minutos; A = acetonitrilo; B = agua.

Ejemplo de referencia 7

N-[[[(5S)-3-[4-(1,1-Dióxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida (acetonitrilo en forma de disolvente)

De acuerdo con los procedimientos del ejemplo 5C y haciendo variaciones no críticas, pero sustituyendo metóxido de sodio (2 eq) por t-butoxido de litio (2 eq.) y metanol (2 eq.), HPLC indicó la formación del compuesto del título (tiempo de retención: 1,7 minutos): Procedimiento HPLC: Inertsil ODS-2 5,0 micrómetros 150 x 4,6 mm, caudal de flujo = 2,0 ml/min, detección a 229 nm, elución del gradiente de 40:60 acetonitrilo : agua a 80:20 acetonitrilo : agua durante 10 minutos.

Ejemplo 8

N-[[[(5S)-3-[4(1,1-Dióxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida

1) Con *(S)-N*[2-(acetiloxi)-3-bromopropil]acetamida

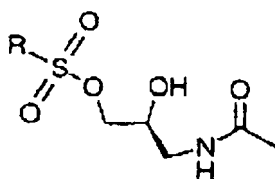
Se agitan en acetonitrilo (5 ml) 4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenilcarbamato de isobutilo (2,5 g, 6,9 mmol) y *(S)-N*[2-(acetiloxi)-3-bromopropil]acetamida (3,27 g, 13,8 mmol, 2,0 eq.) y metanol (0,56 ml, 13,8 mmol, 2,0 eq.). Se prepara una suspensión de t-butoxido de litio (1,7 g, 20,7 mmol, 3,0 eq.) en THF (5 ml) y se añade a la mezcla de carbamato/acetamida mientras se mantiene a una temperatura inferior a 20°C. La solución amarillo/marrón clara turbia se agita a 15°C-16°C durante 16 horas. La reacción se interrumpe con una solución de ácido acético concentrado (0,8 ml, 13,6 mmol, 2,0 eq.) en THF (1,8 ml) mientras se mantiene a una temperatura inferior a 20°C. Se añade agua (7 ml) a la mezcla. La mezcla se concentra hasta aproximadamente un volumen de 20 ml y se lava con tolueno (15 ml) y metanol (7 ml) mientras se mantiene a una temperatura superior a 60°C. Las fases se separan y la fase superior se lava dos veces con una mezcla de agua (20 ml) y metanol (5 ml) mientras se mantiene a una temperatura superior a 60°C. Las fases inferiores combinadas se lavan dos veces con cloruro de metileno (2 x 20 ml). Las fases inferiores combinadas se concentran hasta aproximadamente un volumen de 25 ml y se añade agua (35 ml). La suspensión se concentra hasta aproximadamente un volumen de 45 ml y se enfría lentamente hasta 0°C. El precipitado se recoge por filtración en vacío, se lava con una solución fría de agua (10 ml) y metanol (2,5 ml) y se seca en una corriente de nitrógeno para proporcionar el compuesto del título (2,32 g, 83%). Tiempo de retención HPLC = 1,83 min. (columna = Phenomenex IB-SIL Phenyl BD, 150 mm x 4,6 mm, caudal de flujo = 1,0 ml/min, detección a 254 nm, disolvente de elución isocrática : acetonitrilo 350 ml y TEAP pH 3,6 650 ml (TEAP pH 3,6 = trietilamina 0,7 ml en agua 1 l ajustada a pH 3,5 con ácido fosfórico).

2) Con *N*-[(2S)-3-bromo-2-hidroxipropil]acetamida

Se agitan en acetonitrilo (5 ml) 4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenilcarbamato de isobutilo (2,5 g, 6,9 mmol) y *N*-[(2S)-3-bromo-2-hidroxipropil]acetamida (2,7 g, 13,8 mmol, 2,0 eq.) y metanol (0,56 ml, 13,8 mmol, 2,0 eq.). Se prepara una suspensión de t-butoxido de litio (1,7 g, 20,7 mmol, 3,0 eq.) en THF (5 ml) y se añade a la mezcla de carbamato/acetamida mientras se mantiene a una temperatura inferior a 20°C. HPLC indicó la formación del compuesto del título. Tiempo de retención HPLC = 1,83 min. (columna = Phenomenex IB-SIL Phenyl BD, 150 mm x 4,6 mm, caudal de flujo = 1,0 ml/min, detección a 254 nm, disolvente de elución isocrática : acetonitrilo 350 ml y TEAP pH 3,6 650 ml (TEAP pH 3,6 = trietilamina 0,7 ml en agua 1 l ajustada a pH 3,5 con ácido fosfórico).

Ejemplo 9

(S)-N-[3-(alquil o arilsulfonilo)-2-hidroxipropil]acetamida

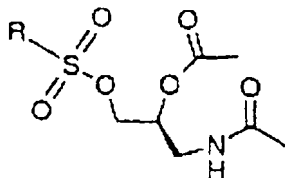


ES 2 291 465 T3

A una mezcla de (S)-N-(2,3-dihidroxi)propil]acetamida (1 mmol) y colideno (10 ml) de -40°C a 0°C se añade un cloruro de sulfonilo (1 mmol) en el que R es arilo o un alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido con uno o más F, Br, Cl, o L. La mezcla se agita a 20°C-25°C para proporcionar el compuesto del título. (S)-N-(2,3-dihidroxi)propil]acetamida se describe por Mbappe y col. en Tetrahedron Asymmetry 1993 4 (5) 1035 - 40.

Ejemplo 10

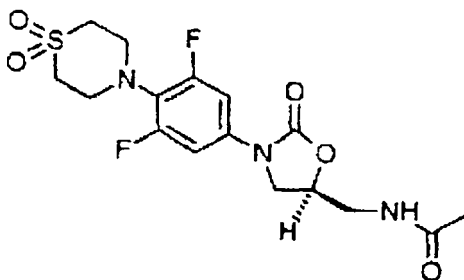
(S)-N-[2-(acetiloxi)-3-(alquil o arilsulfoniloxi)propil]acetamida



A una mezcla de (S)-N-[3-(sulfoniloxi)-2-hidroxi)propil]acetamida del ejemplo 9 (1 mmol) y piridina (5 ml) de -20°C a 20°C se añade anhídrido acético (1,25 mmol). La mezcla se agita de 20°C a 25°C para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 11

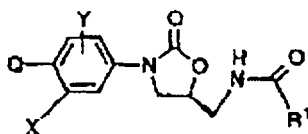
N-[[[(5S)-3-[4-(1,1-dióxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metil]acetamida



A una mezcla de 4-(1,1-dioxido-4-tiomorfolinil)-3,5-difluorofenil carbamato de isobutilo (100 g, 276 mmol) y (S)-N-[2-(acetiloxi)-3-(sulfoniloxi)propil]-acetamida [Ejemplo 10] o (S)-N-[3-(sulfoniloxi)-2-hidroxi)propil]acetamida [Ejemplo 9] (552 mmol), THF (60 ml), metanol (17,7 g, 828 mmol, 3,0 eq.) y acetonitrilo (200 ml) se añade una mezcla de t-butoxido de litio (66,3 g, 828 mmol, 3,0 eq.) y THF (140 ml) durante 2 horas manteniéndose por debajo de 5°C. La mezcla se agita de 14°C a 18°C durante 20 horas y se añade ácido acético (33,1 g, 552 mmol, 2,0 eq.) mientras se mantiene por debajo de 20°C, proporcionando el compuesto del título.

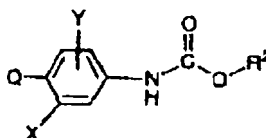
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento novedoso para preparar un compuesto de la fórmula I



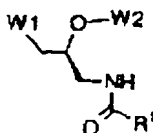
I

o una sal de la misma, que comprende hacer reaccionar un N-aril-O-alkilcarbamato de la fórmula II



II

o una sal del mismo, con un compuesto de la fórmula III



III

o una sal del mismo, en presencia de una base de alcóxido de litio, en un sistema disolvente que comprende THF y acetonitrilo; en las que

X e Y son independientemente H ó F;

W1 es Cl, Br, ó -OS(O)₂-R;

W2 es -C(O)-R₁;

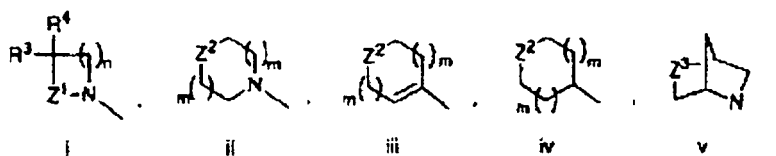
R es arilo o alquilo, el alquilo estando opcionalmente sustituido por uno o más F, Cl, Br ó I;

R¹ es CH₃, opcionalmente sustituido por uno a tres átomos de flúor o cloro;

R² es cicloalquilo, fenilo, -CH₂-fenilo, alquenilo C₂₋₆, ó alquilo C₁₋₁₂ opcionalmente sustituido por uno a tres de F, Br, Cl, -O-alquilo C₁₋₆, y NR^{2a}R^{2b};

Cada R^{2a} y R^{2b} es independientemente H ó alquilo C₁₋₄

Q es estructura i, ii, iii, iv, ó v:



ó Q y X tomados juntos son dihidropirrolidina, opcionalmente sustituida por R⁵;

Z¹ es CH₂(CH₂)_p, CH(OH)(CH₂)_p, ó C(O);

Z² es S, SO, SO₂, O, ó N(R⁶);

ES 2 291 465 T3

Z^3 es S, SO, SO₂ ó O;

R^3 es H ó CH₃;

5 R^4 es

a) H,

b) HO,

10

c) alquilo C₁₋₃,

d) alcoxi C₁₋₄,

15

e) R⁷OCH₂=C(O)NH-,

f) R⁸OC(O)NH-,

20

g) alquilo C₁₋₃ -OC(O)-,

h) HOCH₂-,

i) CH₃ONH,

25

j) CH₃C(O)-,

k) CH₃C(O)CH₂-,

l) CH₃C(OCH₂CH₂O)-, ó

30

m) CH₃C(OCH₂CH₂O)CH₂-;

R^3 y R^4 tomados juntos con el átomo de carbono al que se están uniendo forman C(O), ó C(=NR⁹);

35 R^5 es

a) CH₃C(O)-,

b) HC(O)-,

40

c) Cl₂CHC(O)-,

d) HOCH₂C(O)-,

45

e) CH₃SO₂-,

f) F₂CHC(O)-,

g) H₃CC(O)OCH₂C(O)-,

50

h) HC(O)OCH₂C(O)-

i) R¹⁰C(O)OCH₂C(O)-,

55

j) H₃CCHCH₂OCH₂C(O)-, ó

k) bencilOCH₂C(O)-;

R^6 es

60

a) H,

b) alquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, o halo,

65

c) -(CH₂)_n-arilo

d) -COR¹¹

ES 2 291 465 T3

e) $-\text{COOR}^{12}$

f) $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_h-\text{COR}^{11}$,

g) $-\text{SO}_2$ -alquilo C_{1-6} ,

h) $-\text{SO}_2-(\text{CH}_2)_h$ -arilo, ó

i) $-(\text{CO})$ -Het;

R^7 es H, CH_3 , bencilo, ó $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})-$;

R^8 es alquilo (C_{1-3}), arilo, o bencilo;

R^9 es

a) $\text{HO}-$

b) $\text{CH}_3\text{O}-$

c) $\text{H}_2\text{N}-$

d) $\text{CH}_3\text{OC}(\text{O})\text{O}-$

e) $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$

f) aril- $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}-$,

g) $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$

h) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}-$, ó

i) $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{O}-$;

R^{10} es:

a) CH_3- ,

b) HOCH_2- ,

c) fenil- $\text{NH}-$, ó

d) $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-$;

R^{11} es:

a) H

b) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, o halo,

c) $-(\text{CH}_2)_h$ -arilo, ó

d) $-(\text{CH}_2)_h-\text{OR}^{13}$

R^{12} es:

a) alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más OH, CN, o halo,

b) $-(\text{CH}_2)_h$ -arilo, ó

c) $-(\text{CH}_2)_h-\text{OR}^{13}$

R^{13} es:

a) H

b) alquilo C_{1-6} ,

c) $-(CH_2)_h$ -arilo, ó

d) $-CO(\text{alquilo } C_{1-6})$;

5 arilo es fenilo, piridilo o naftilo

en cada aparición, arilo o fenilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, alquilo C_{1-6} , O alquilo C_{1-6} ó S alquilo C_{1-6} , ó $OC(O)CH_3$;

10 het es anillos heterocíclicos de 5 a 10 elementos con uno o más átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre;

h es 1, 2, 3 ó 4;

i es 0 ó 1;

15 m es 0 ó 1;

n es 1, 2 ó 3; y

20 p es 0, 1 ó 2.

2. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R^1 es $-CH_3$.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R^1 es $-CHCl_2$.

25 4. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R^2 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2,2,2-trifluoroetilo, isobutilo, 2-etoxietilo, 2-(N,N-dimetilamino)etilo, 2-(N,N-dietilamino)etilo, 2,2,2-tricloroetilo, isopropenilo, fenilo, p-tolilo, 2-metoxifenilo, ó 4-metoxifenilo.

30 5. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R^2 es isobutilo.

6. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que R^2 es bencilo.

7. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que Q es estructura ii, en la que Z^2 es O ó SO_2 .

35 8. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que Q es una estructura iii ó iv, en la que Z^2 es O ó SO_2 .

9. El procedimiento de la reivindicación 1 en el que Q es una estructura ii, en la que Z^2 es $N(R^6)$.

40 10. El procedimiento de la reivindicación 9 en el que R^6 es COR^{11} , en el que R^{11} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más OH.

11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el alcóxido tiene de uno a cinco átomos de carbono.

45 12. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el alcóxido es metóxido, etóxido, isopropóxido, isobutóxido, 2-etoxióxido, 2-(N,N-dimetilamino)etóxido, 2,2,2-tricloroetóxido, ó 2,2,2-trifluoroetóxido.

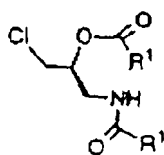
13. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que W1 es Cl.

50 14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que W1 es Br.

15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que W1 es $-OS(O)_2-R$.

16. Un compuesto de la fórmula IV

55



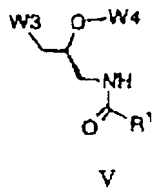
60

IV

65 en la que R^1 es $CHCl_2$, CH_2Cl , CCl_3 , CHF_2 , CH_2F ó CF_3 .

17. Un compuesto de la reivindicación 16 en la que R^1 es $CHCl_2$.

18. Un compuesto de la fórmula V



en la que

W3 es $-\text{OS}(\text{O})_2-\text{R}$;

W4 es $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_1$; y

R y R' son como se define en la reivindicación 1.