

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 953 833**

51 Int. Cl.:

C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2017** **E 20209166 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023** **EP 3851441**

54 Título: **La invención se refiere a procedimientos de preparación de compuestos de benzoxacepina oxazolidinona e intermedios útiles**

30 Prioridad:

15.12.2016 US 201662434836 P

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

16.11.2023

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

GOSSELIN, FRANCIS;
HAN, CHONG;
CRAVILLION, THERESA;
KELLY, SEAN M. y
SAVAGE, SCOTT

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 953 833 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

La invención se refiere a procedimientos de preparación de compuestos de benzoxacepina oxazolidinona e intermedios útiles

5 Antecedentes de la invención

La vía de PI3-cinasa/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos contra el cáncer, puesto que se esperaría que dichos agentes inhiban la proliferación celular, repriman las señales de las células del estroma que proporcionan la supervivencia y quimiorresistencia de las células cancerosas, inviertan la represión de la apoptosis y venzan la resistencia intrínseca de las células cancerosas a los agentes citotóxicos. La PI3K se activa a través de la señalización de la tirosina cinasa receptora, así como activando mutaciones en la subunidad catalítica p110 de PI3K, la pérdida del supresor tumoral PTEN o a través de mutaciones de activación poco frecuentes en AKT.

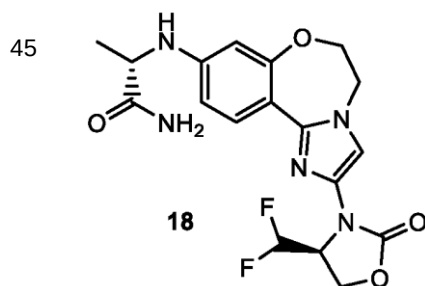
Los compuestos de benzoxacepina tienen una actividad potente y selectiva como inhibidores de la isoforma alfa de PI3K. Taselisib (GDC-0032, Roche RG7604, n.º de reg. CAS 1282512-48-4, Genentech Inc.), denominado 2-(4-(2-(1-isopropil-3-metil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-5,6-dihidrobencof[imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropanamida, tiene una potente actividad PI3K (Ndubaku, C. O. *et al.* (2013) J. Med. Chem. 56:4597-4610; documento WO 2011/036280; documento US 8242104; documento US 8343955) y se está estudiando en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos. Taselisib (GDC-0032) es un inhibidor con conservación de isoforma beta de la subunidad catalítica de PI3K que es 31 veces más selectivo para la subunidad alfa en comparación con beta. Taselisib presenta una mayor selectividad por las isoformas PI3K α mutantes que por las PI3K α naturales (Olivero AG *et al.*, AACR 2013. Resumen DDT02-01). Taselisib se está desarrollando actualmente como un tratamiento para pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm) negativo para HER2 y positivo para receptores estrogénicos (RE) y carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM). Existe la necesidad de nuevos inhibidores selectivos de isoformas PI3K α mutantes.

GDC-0077, también conocido por la denominación IUPAC: (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobencof[imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida, tiene una potente actividad PI3K (documentos WO 2017/001645, US 2017/0015678, Edgar K. *et al.*, n.º 156, "Preclinical characterization of GDC-0077, a specific PI3K alpha inhibitor in early clinical development" y Staben. S. n.º DDT02-0 "Discovery of GDC-0077, a highly isoform selective inhibitor of PI3K alpha that promotes selective loss of mutant-p110alpha", American Assoc. for Cancer Res. (AACR) reunión anual, 2 de abril de 2017, Washington DC), y se está estudiando en pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos. Sigue existiendo la necesidad de nuevos procedimientos para preparar compuestos de benzoxacepina oxazolidinona tales como GDC-0077.

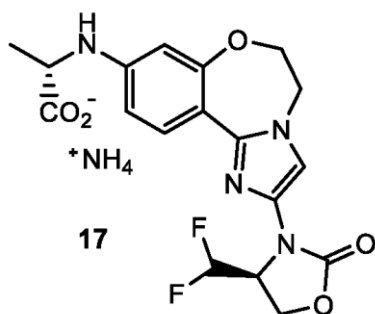
Sumario de la invención

La invención se refiere a procedimientos de preparación de compuestos de benzoxacepina oxazolidinona e intermedios de los mismos.

En un aspecto, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto **18**, que tiene la estructura:

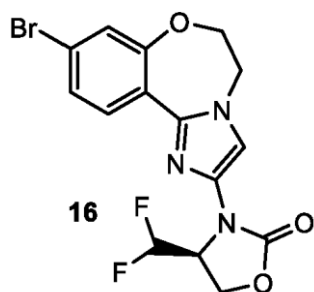


que comprende hacer reaccionar el compuesto **17**, que tiene la estructura:



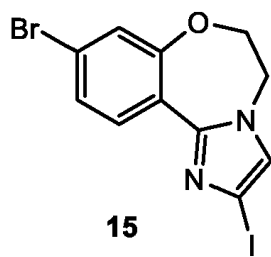
con amoníaco y un agente de acoplamiento peptídico que es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC)/*N*-hidroxisuccinimida (HOSu) para formar el compuesto **18**.

En algunos modos de realización, el compuesto **17** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **16**, que tiene la estructura:

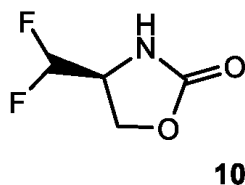


con ácido (*S*)-2-aminopropanoico y un catalizador de cobre(I) (por ejemplo, óxido de cobre(I)) para formar el compuesto **17**.

En algunos modos de realización, el compuesto **16** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **15**, que tiene la estructura:



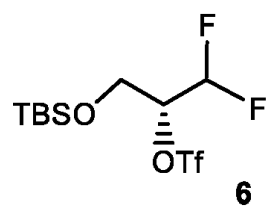
con el compuesto **10**, que tiene la estructura:



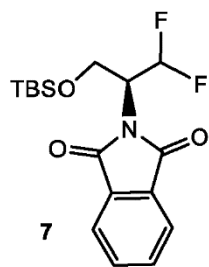
una sal de cobre (por ejemplo, acetato de cobre(II)) y un ligando (por ejemplo, *trans*-*N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina o 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina) para formar el compuesto **16**.

En algunos modos de realización, el compuesto **10** se prepara por un procedimiento que comprende:

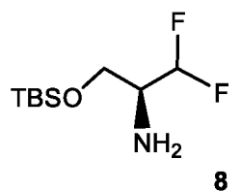
(a) hacer reaccionar el compuesto **6**, que tiene la estructura:



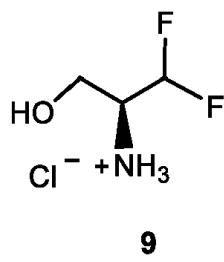
con ftalimida de potasio para formar el compuesto **7**, que tiene la estructura:



(b) hacer reaccionar el compuesto **7** con hidracina en agua para formar el compuesto **8**, que tiene la estructura:



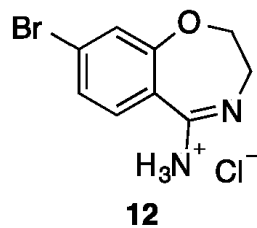
(c) hacer reaccionar el compuesto **8** con ácido clorhídrico para formar el compuesto **9**, que tiene la estructura:



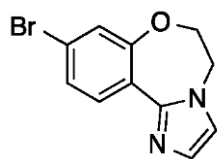
(d) hacer reaccionar el compuesto **9** con trifosgeno para formar el compuesto **10**.

En algunos modos de realización, el compuesto **15** se prepara por un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar el compuesto **12**, que tiene la estructura:

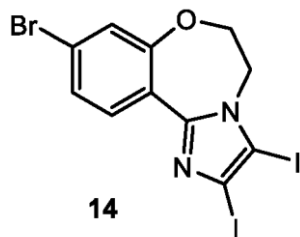


con cloroacetaldehído para formar el compuesto **13**, que tiene la estructura:



13

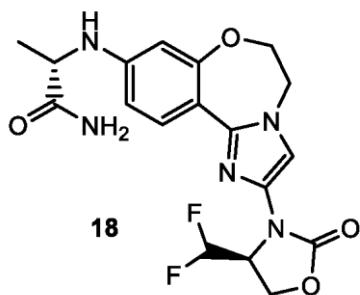
(b) hacer reaccionar el compuesto **13** con *N*-yodosuccinimida (NIS) para formar el compuesto **14**, que tiene la estructura:



14

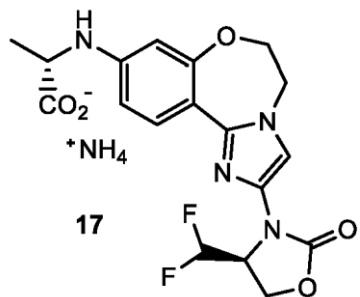
(c) hacer reaccionar el compuesto **14** con un bromuro de etilmagnesio para formar el compuesto **15**.

En algunos modos de realización, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto **18**, que tiene la estructura:



18

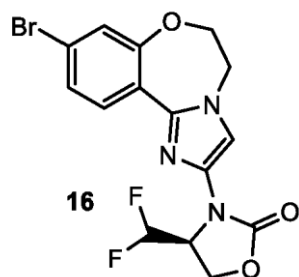
que comprende hacer reaccionar el compuesto **17**, que tiene la estructura:



17

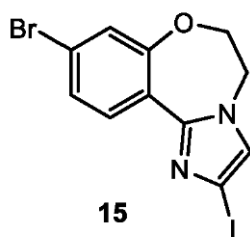
con *N*-hidroxisuccinimida, amoníaco y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida para formar el compuesto **18**.

En algunos modos de realización, el compuesto **17** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **16**, que tiene la estructura:

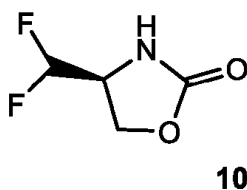


con ácido (S)-2-aminopropanoico y óxido de cobre(I) para formar el compuesto **17**.

- 5 En algunos modos de realización, el compuesto **16** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **15**, que tiene la estructura:

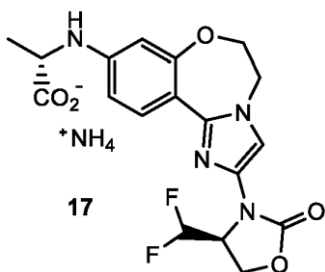


- 10 con el compuesto **10**, que tiene la estructura:



acetato de cobre(II) y *trans*-N,N-dimetilciclohexano-1,2-diamina para formar el compuesto **16**.

- 15 En otro aspecto, se proporciona un compuesto de (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propionato de amonio (compuesto **17**), que tiene la estructura:



Descripciones detalladas de la invención

Definiciones

El término "quiral" se refiere a las moléculas que tienen la propiedad de no ser superponibles al compañero imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a las moléculas que son superponibles sobre su compañero imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a los compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero

difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y no siendo sus moléculas imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros se pueden separar con procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas usadas en el presente documento siguen, en general, S. P. Parker, ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales (estereocentros) y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisómeras. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en el plano. Para describir un compuesto ópticamente activo, se usan los prefijos D y L, o R y S, para indicar la configuración absoluta de la molécula sobre su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de giro de la luz polarizada en el plano por el compuesto, queriendo decir (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto porque son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también se puede denominar enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros a menudo se llama mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, que se puede producir cuando no haya existido ninguna estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químico. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas carentes de actividad óptica.

El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

La frase "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ejemplares incluyen sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, "mesilato" de metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ion acetato, un ion succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier resto orgánico o inorgánico que establezca la carga en el compuesto original. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que múltiples átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por consiguiente, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico y ácido fosfórico, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido *p*-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico.

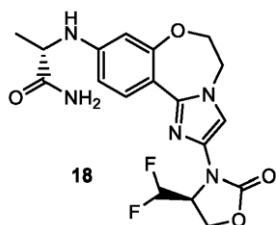
Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada se puede preparar por cualquier procedimiento adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperacina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de disolvente y un compuesto de la invención. Los ejemplos de disolventes que forman solvatos incluyen agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO,

acetato de etilo, ácido acético y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo donde la molécula de disolvente es agua.

Preparación de compuestos de benzoxacepina oxazolidinona

La presente invención incluye procesos, procedimientos, reactivos e intermedios para la síntesis de compuestos de benzoxacepina oxazolidinona, incluyendo (S)-2-((2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxoxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida **18**, que tiene la estructura:



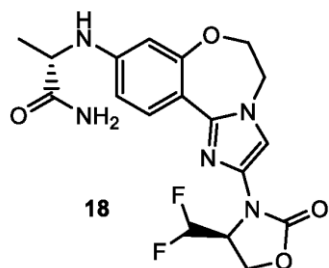
Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. En las estructuras mostradas en el presente documento, cuando no se especifica la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, entonces todos los estereoisómeros se contemplan e incluyen como los compuestos de la invención. Cuando se especifica la estereoquímica por una cuña sólida o línea discontinua que representa una configuración particular, entonces ese estereoisómero se especifica y define así.

Los compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua y etanol, y se pretende que la invención abarque formas tanto solvatadas como no solvatadas.

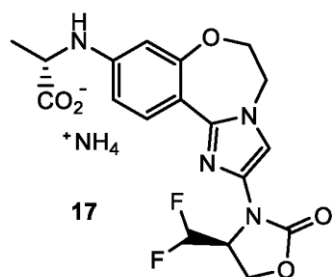
Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas tautómeras y todas dichas formas se abarcan dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautómera" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles por medio de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros protónicos (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como isomerizaciones ceto-enol e iminaenamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

Los compuestos de la invención también incluyen compuestos marcados isotópicamente que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa normalmente encontrado en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento particular como se especifica están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ejemplares que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I . Determinados compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución tisular de compuestos y/o sustratos. Los isótopos de tritio (^3H) y carbono 14 (^{14}C) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H), puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosificación reducida), y por consiguiente puede ser preferente en algunas circunstancias. Los isótopos emisores de positrones, tales como ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C y ^{18}F son útiles para los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar, en general, siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los ejemplos en el presente documento a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

En un aspecto, se proporciona un procedimiento para la preparación del compuesto **18**, que tiene la estructura:



que comprende hacer reaccionar el compuesto **17**, que tiene la estructura:



5

con amoníaco a través de una reacción de formación de enlace amida (es decir, en presencia de o poniéndose en contacto con un reactivo de acoplamiento peptídico como se describe en el presente documento).

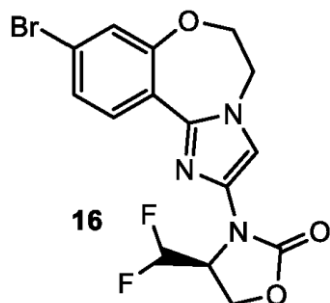
- 10 La reacción de formación de enlace amida entre el compuesto **17** y el amoníaco para formar el compuesto **18** se facilita usando reactivos de acoplamiento peptídico, por ejemplo, un reactivo o una combinación de dos reactivos que incluyen *N*-hidroxisuccinimida (HOSu) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC).

- 15 El procedimiento para la preparación del compuesto **18** comprende hacer reaccionar el compuesto **17** con amoníaco y un agente de acoplamiento peptídico. El agente de acoplamiento peptídico comprende una carbodiimida (EDC) y un reactivo auxiliar (por ejemplo, HOSu o HOBt). Los reactivos de acoplamiento tales como EDC/HOSu proporcionan procedimientos con mayor eficacia y menores costes, y subproductos ambientalmente benignos que son más fáciles de retirar, en comparación con los procedimientos que usan reactivos de acoplamiento tales como HATU y HBTU, especialmente para síntesis en kilogramos y escalas superiores.

20

El procedimiento para la preparación del compuesto **18** comprende hacer reaccionar el compuesto **17** con amoníaco y un agente de acoplamiento peptídico que es EDC/HOSu. El procedimiento para la preparación del compuesto **18** comprende hacer reaccionar el compuesto **17** con amoníaco, HOSu y EDC.

- 25 En algunos modos de realización, el compuesto **17** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **16**, que tiene la estructura:



- 30 con ácido (*S*)-2-aminopropanoico por medio de un acoplamiento C-N catalizado por cobre (es decir, en presencia de o poniéndolo en contacto con un catalizador de cobre).

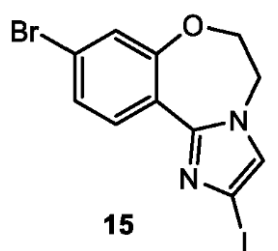
En algunos modos de realización, el acoplamiento C-N entre el compuesto **16** y el ácido (*S*)-2-aminopropanoico para formar el compuesto **17** se puede realizar usando un catalizador de cobre, una base y un disolvente. Los ejemplos del catalizador de cobre incluyen óxido de cobre(I), cloruro de cobre(I), bromuro de cobre(I), yoduro de

35

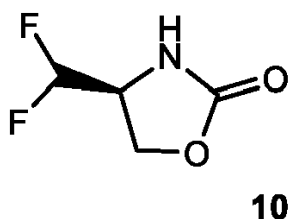
cobre(I), trifluorometanosulfonato de cobre(I) y óxido de cobre(II). Los ejemplos de la base incluyen fosfato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de potasio. El disolvente se puede elegir entre sulfóxido de dimetilo (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA) y *N*-metil-2-pirrolidinona (NMP). En algunos modos de realización, el compuesto **17** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **16** y un catalizador de cobre (I) (por ejemplo, óxido de cobre(I)). En algunos modos de realización, el compuesto **17** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **16** y el ácido (S)-2-aminopropanoico en presencia de un catalizador de cobre (I) (por ejemplo, óxido de cobre(I)) y una base (por ejemplo, fosfato de potasio tribásico) en un disolvente (por ejemplo, DMSO).

El ácido carboxílico formado a partir del acoplamiento del compuesto **16** y el ácido (S)-2-aminopropanoico es inestable, difícil de aislar y está sujeto a descomposición. La conversión del ácido en la sal de amonio (compuesto **17**) proporciona un compuesto intermedio estable que se puede aislar de los materiales de partida sin reaccionar y de los subproductos.

En algunos modos de realización, el compuesto **16** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **15**, que tiene la estructura:



con el compuesto **10**, que tiene la estructura:

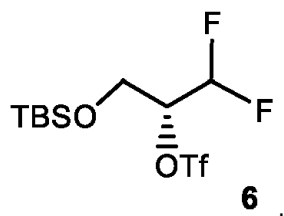


por medio de una reacción de acoplamiento C-N catalizada por cobre.

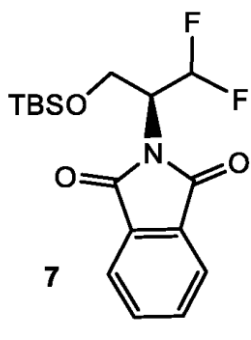
En un modo de realización, la reacción de acoplamiento C-N entre el compuesto **15** y el compuesto **10** para formar el compuesto **16** se puede realizar usando una sal de cobre, un ligando, una base y un disolvente. Los ejemplos de sales de cobre adecuadas incluyen óxido de cobre(I), cloruro de cobre(I), bromuro de cobre(I), yoduro de cobre(I), trifluorometanosulfonato de cobre(I), acetato de cobre(II), cloruro de cobre(II), bromuro de cobre(II), yoduro de cobre(II), óxido de cobre(II) y trifluorometanosulfonato de cobre(II). Los ejemplos de ligandos adecuados incluyen 1,2-diaminas (por ejemplo, como *trans-N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina, *trans*-1,2-diaminociclohexano y *N,N'*-dimetiletilendiamina), 1,10-fenantrolina o derivados (por ejemplo, 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina), glicina, *N,N*-dimetilglicina, 2,2,6-trimetilheptano-3,5-diona y 2-isobutirilciclohexan-1-ona. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen fosfato de potasio, carbonato de cesio y carbonato de potasio. Los disolventes adecuados incluyen sulfóxido de dimetilo (DMSO), *N,N*-dimetilformamida (DMF), *N,N*-dimetilacetamida (DMA), *N*-metil-2-pirrolidinona (NMP), acetonitrilo, 2-metiltetrahidrofurano, tolueno y 1,4-dioxano. En algunos modos de realización, el compuesto **16** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **15**, el compuesto **10**, una sal de cobre (por ejemplo, acetato de cobre(II)) y un ligando (por ejemplo, *trans-N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina o 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina). En algunos modos de realización, el compuesto **16** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **15**, el compuesto **10**, una sal de cobre (por ejemplo, acetato de cobre(II)) y un ligando (por ejemplo, *trans-N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina o 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina) en presencia de una base (por ejemplo, carbonato de cesio o fosfato de potasio tribásico) en un disolvente (por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano o acetonitrilo). En un modo de realización, el compuesto **16** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **15**, el compuesto **10**, acetato de cobre(II) y *trans-N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina en presencia de carbonato de cesio en 2-metiltetrahidrofurano. En otro modo de realización, el compuesto **16** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **15**, el compuesto **10**, acetato de cobre(II) y 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina en presencia de fosfato de potasio tribásico en acetonitrilo.

En algunos modos de realización, el compuesto **10** se prepara por un procedimiento que comprende:

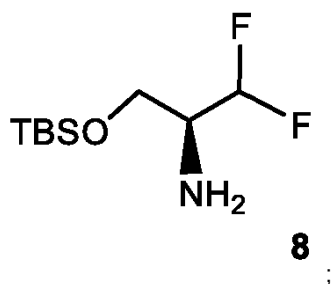
(a) hacer reaccionar el compuesto **6**, que tiene la estructura:



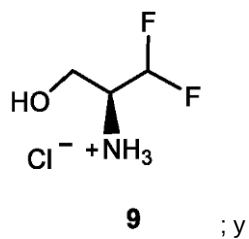
con ftalimida de potasio para formar el compuesto **7**, que tiene la estructura:



(b) hacer reaccionar el compuesto **7** con hidracina en agua para formar el compuesto **8**, que tiene la estructura:



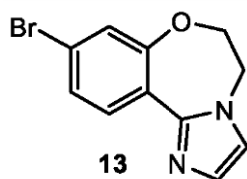
(c) hacer reaccionar el compuesto **8** con ácido clorhídrico para formar el compuesto **9**, que tiene la estructura:



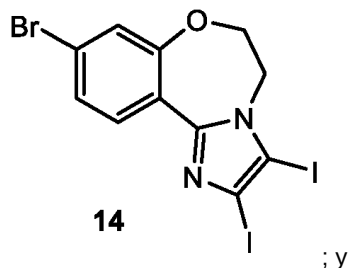
(d) hacer reaccionar el compuesto **9** con trifosgeno para formar el compuesto **10**.

En algunos modos de realización, el compuesto **15** se prepara por un procedimiento que comprende:

(a) hacer reaccionar el compuesto **13**, que tiene la estructura:

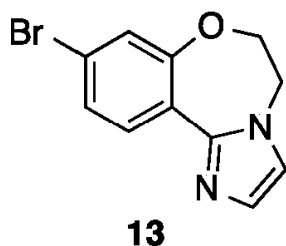


con un reactivo de yodación (por ejemplo, *N*-yodosuccinimida (NIS), yodo o monoclورو de yodo) para formar el compuesto **14**, que tiene la estructura:

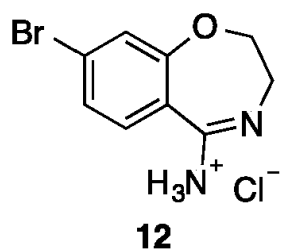


(b) hacer reaccionar el compuesto **14** con un reactivo de Grignard (por ejemplo, bromuro de etilmagnesio o cloruro de isopropilmagnesio) para formar el compuesto **15**.

En algunos modos de realización, el compuesto **13**, que tiene la estructura:



se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **12**, que tiene la estructura:



con cloroacetaldehído para formar el compuesto **13**.

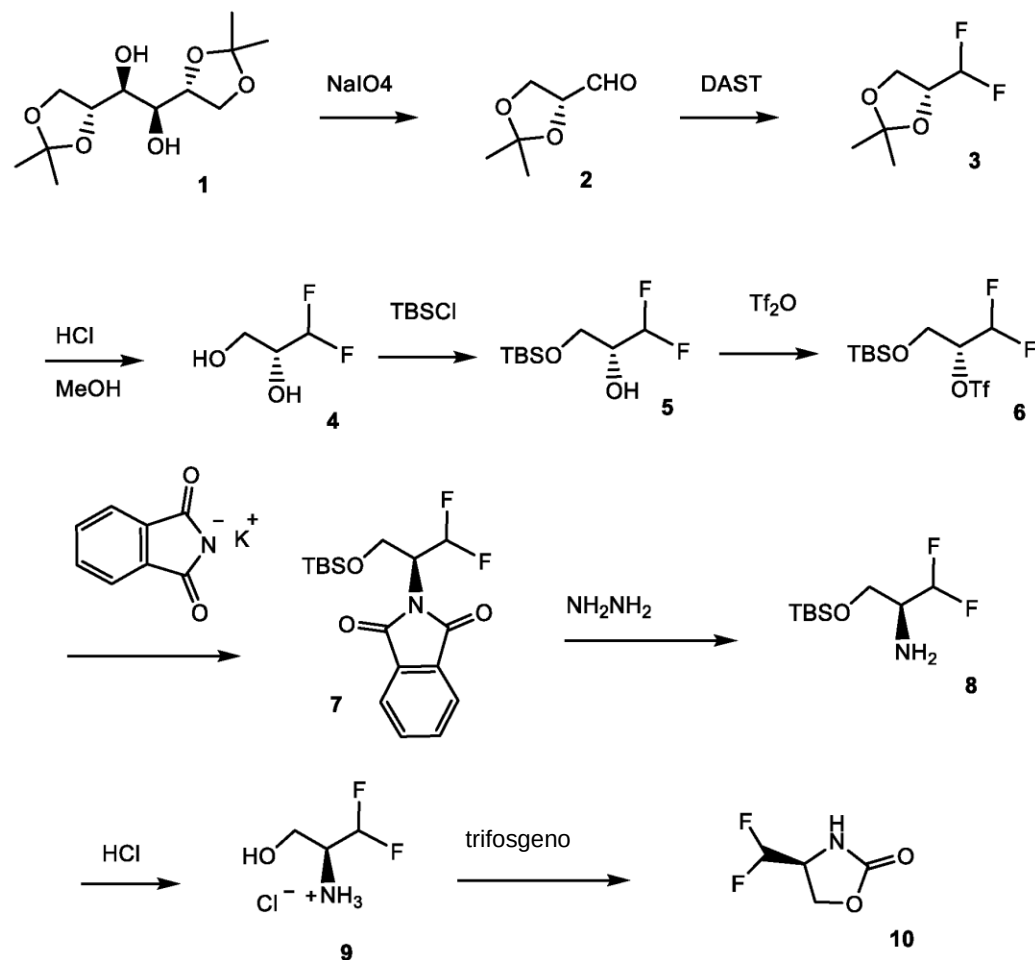
En un modo de realización, la reacción de condensación entre el compuesto **12** y el cloroacetaldehído para formar el compuesto **13** se puede realizar en presencia de una base en un disolvente. Las bases adecuadas incluyen bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Los disolventes adecuados incluyen alcohol isopropílico y 2-metiltetrahidrofurano.

Los materiales de partida y los reactivos para la preparación de los compuestos en los esquemas 1 y 2, en general, están disponibles en fuentes comerciales o se preparan fácilmente usando procedimientos bien conocidos para los expertos en la técnica (por ejemplo, preparados por procedimientos en general descritos en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, N.Y. (ed. de 1967-1999) o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo los suplementos (también disponibles por medio de la base de datos en línea de Beilstein).

Los siguientes esquemas y ejemplos ilustran las reacciones químicas, los procedimientos y la metodología para la

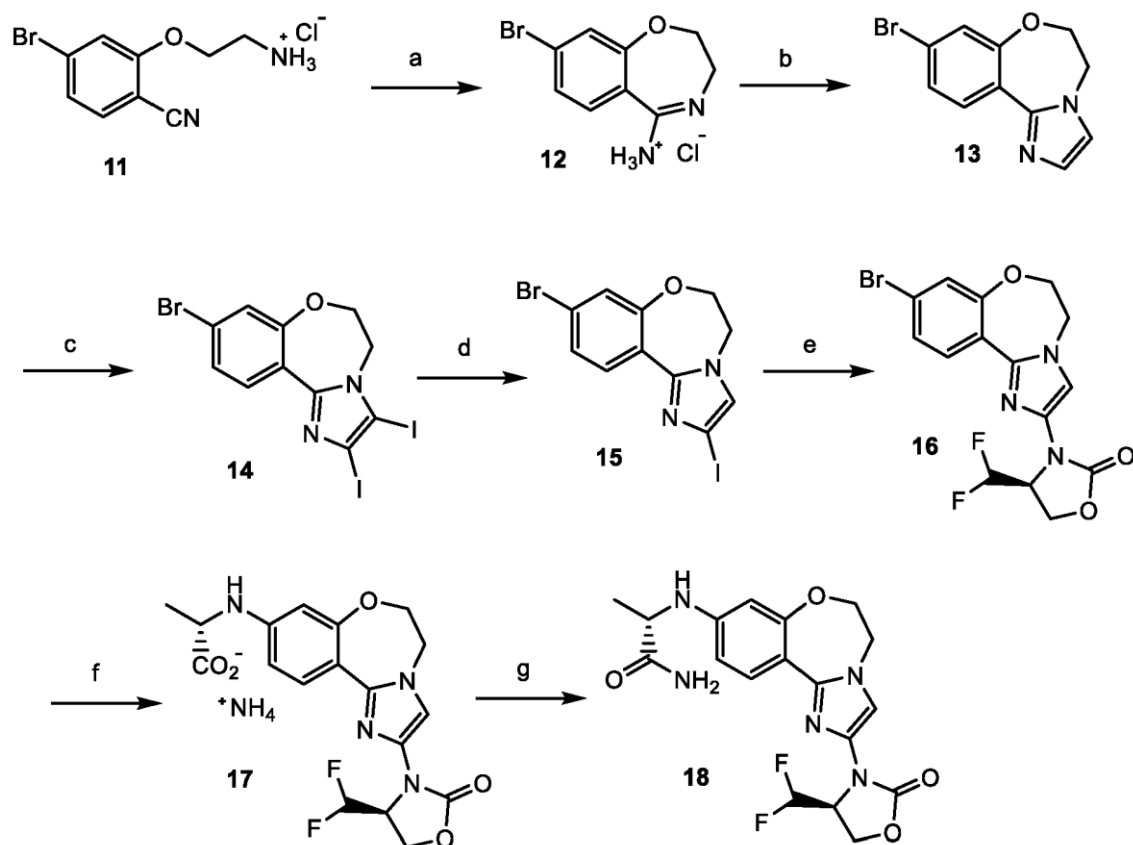
síntesis de compuestos de benzoxacepina oxazolidinona y determinados intermedios y reactivos.

Esquema 1:



El esquema 1 muestra la preparación de (S)-4-(difluorometil)oxazolidin-2-ona **10**. El bis-acetonido de manitol (D-manitol, n.º de reg. CAS 69-65-8), (1*S*,2*S*)-1,2-bis((*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)etano-1,2-diol **1** se oxidó con peryodato de sodio para formar (*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-carbaldehído **2**. La desoxofluoración del aldehído **2** dio (*R*)-4-(difluorometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano **3** usando trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST) u otros reactivos de fluoración tales como XtalFluor-E® (n.º de reg. CAS 63517-29-3) o XtalFluro-M® (n.º de reg. CAS 63517-33-9). La escisión con acetónido de **3** en condiciones ácidas dio (*R*)-3,3-difluoropropano-1,2-diol **4**. La protección quimioselectiva del grupo hidroxilo primario de **4** con cloruro de *tert*-butyldimethylsilylo dio (*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxi)-1,1-difluoropropan-2-ol **5**. El grupo hidroxilo secundario de **5** se convirtió en el triflato con anhídrido trifílico, anhídrido trifluorometanosulfónico para formar (*R*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il trifluorometanosulfonato **6**. El desplazamiento del triflato con inversión de la estereoquímica por ftalimida de potasio dio (*S*)-2-(3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxi)-1,1-difluoropropan-2-il)isobenzodioxol-1,3-diona **7**. La escisión del grupo ftalimida de **7** con hidracina acuosa dio la amina primaria, (*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxi)-1,1-difluoropropan-2-amina **8**. La retirada del grupo sililo de **8** con ácido clorhídrico dio cloruro de (*S*)-1,1-difluoro-3-hidroxiopropan-2-aminio **9** como una sal de clorhidrato. Ciclación posterior de **9** con trifosgeno: CCl₃OCO₂CCl₃, carbonato de (bis(triclorometilo) (BTC), n.º de reg. CAS 32315-10-9 dio (S)-4-(difluorometil)oxazolidin-2-ona **10**.

Esquema 2:



a: i) $\text{Mg}(\text{OEt})_2$, MeOH, MeTHF, ii) HCl, n-PrOH; b: ClCHCHO , KHCO_3 , MeTHF, H_2O ; c: NIS, DMF; d: EtMgBr , THF; e: **10**, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina, Cs_2CO_3 , MeTHF; f: i) ácido (*S*)-2-aminopropanoico, Cu_2O , K_3PO_4 , DMSO, ii) NH_3 , MeOH, THF; g: i) NH_3 , HOSu, EDC, THF, $^i\text{PrOH}$, ii) EtOH, H_2O .

El esquema 2 muestra la preparación de (*S*)-2-((2-((*S*)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida **18**. Cloruro de 2-(5-bromo-2-cianofenoxi)etan-1-amonio **11** ciclado con etóxido de magnesio, $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ en metanol, y acidificación con una solución de cloruro de hidrógeno en *n*-propanol para dar clorhidrato de 8-bromo-2,3-dihidrobenzo[*f*]imidazo[1,4]oxacepin-5-amina **12**. La ciclación de **12** para formar el anillo de imidazol con cloroacetaldehído acuoso en presencia de bicarbonato de potasio como base dio 9-bromo-5,6-dihidrobenzo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepina **13**. La bisiodación del imidazol **13** con *N*-yodosuccinimida, NIS, u otros reactivos de yodación tales como yodo o monoclóruo de yodo dio 9-bromo-2,3-diiodo-5,6-dihidrobenzo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepina **14**. La reducción selectiva de **14** por medio de un intercambio de yodo-metal usando un reactivo de Grignard tal como bromuro de etilmagnesio o cloruro de isopropilmagnesio dio 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenzo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepina **15**. El reemplazo quimioselectivo de yoduro de **15** por (*S*)-4-(difluorometil)oxazolidin-2-ona **10** en presencia de un catalizador de cobre tal como acetato de cobre(II), un ligando tal como *trans*-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina-1,10-fenantrolina o 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina, una base inorgánica tal como carbonato de cesio o fosfato tripotásico, y 2-metiltetrahidrofurano o acetonitrilo como disolvente dio (*S*)-3-(9-bromo-5,6-dihidrobenzo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepin-2-il)-4-(difluorometil)oxazolidin-2-ona **16**. El reemplazo de bromuro de **16** por ácido (*S*)-2-aminopropanoico en presencia de un catalizador de cobre tal como óxido de cobre(I), una base inorgánica tal como fosfato tripotásico y DMSO como disolvente seguido de la formación de sal de amonio en THF usando una solución de amoníaco en metanol como fuente de amoníaco dio (*S*)-2-((2-((*S*)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobenzo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepin-9-il)amino)propionato de amonio **17**. La conversión de la sal carboxilato **17** en carboxamida se efectuó con una solución de amoníaco en 2-propanol, un aditivo tal como *N*-hidroxisuccinimida (HOSu) o 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y un reactivo deshidratante tal como clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida, EDC en THF para dar **18**.

Ejemplos

Esquema 2 Etapa a: En una suspensión de cloruro de 2-(5-bromo-2-cianofenoxi)etan-1-amonio **11** (20,4 kg, 97,8 % en peso, 71,9 mol, 100 % mol) en MeOH (64,0 kg), se cargó etóxido de magnesio sólido, $\text{Mg}(\text{OEt})_2$ (17,9 kg, 219 % mol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 30 min y seguido de la adición de 2-metiltetrahidrofurano, 2-MeTHF (140 kg), la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 40 h. Después de que se completara la reacción, el lote se concentró hasta aproximadamente 50 l a presión reducida por debajo de 40 °C. Seguido de la

adición de 2-MeTHF (172 kg), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en *n*-propanol (83,0 kg, 5,00 M) por debajo de 15 °C. La suspensión se agitó a 15 °C durante 4 h y se filtró. El sólido resultante se lavó con 2-MeTHF (10 kg) y se secó a presión reducida a 50 °C para dar clorhidrato de 8-bromo-2,3-dihidrobenczo[*f*][1,4]oxacepin-5-amina **12** (17,6 kg, 88 % de rendimiento) como un sólido higroscópico que se usó tal cual para la siguiente etapa.

5 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (s, 3H), 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 4,44 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,24 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H).

Esquema 2 Etapa b: En una mezcla de clorhidrato de 8-bromo-2,3-dihidrobenczo[*f*][1,4]oxacepin-5-amina **12** (17,6 kg, 63,4 mol, 100 % mol) y 2-MeTHF (122 kg) se cargaron una solución acuosa de cloroacetaldehído al 40 % (16,4 kg, 132 % mol) y agua (10 kg). La mezcla se calentó a 40 °C y se cargó una solución de bicarbonato de potasio acuosa. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 21 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C, se agitó durante 30 min y se filtró. La torta resultante se enjuagó con 2-MeTHF (33,0 kg) y los filtrados combinados se dejaron sedimentar. La capa orgánica resultante se lavó con solución de bisulfito de sodio acuosa (30 kg), se concentró hasta aproximadamente 26 l a presión reducida por debajo de 45 °C. Después de la adición de DMF (25 kg), la mezcla se concentró hasta aproximadamente 26 l a presión reducida por debajo de 45 °C. Se cargó agua (154 kg) a 40 °C seguido de la semilla de 9-bromo-5,6-dihidrobenczo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepina **13** (1,20 kg). La mezcla se agitó a 40 °C durante otra 1,5 h y se enfrió hasta 20 °C. Después de agitar durante 10 h a 20 °C, la suspensión se filtró. El sólido resultante se lavó con agua dos veces (25 kg x 2) y se secó a presión reducida a 45 °C para dar 9-bromo-5,6-dihidrobenczo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepina **13** (16,3 kg, 97,5 % en peso, 95 % de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,31-7,22 (m, 2H), 7,06 (s, 1H), 4,45 (q, *J* = 5,3 Hz, 4 H); EMAR calculada para C₁₁H₁₀BrN₂O [M+H]⁺: 264,9971, hallada: 264,9976.

Esquema 2 Etapa c: En una solución de 9-bromo-5,6-dihidrobenczo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepina **13** (16,3 kg, 97,5 % en peso, 59,9 mol, 100 % mol) en DMF (78,0 kg) se añadió *N*-yodosuccinimida, NIS (29,0 kg, 215 % mol) a 40 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta 70 °C y se agitó durante 6 h. Después de que se completara la reacción, se cargó una solución de sulfito de sodio acuosa al 10 % (78,0 kg) a 45 °C, seguido de agua (154 kg). La suspensión resultante se agitó a 45 °C durante 1 h y se enfrió hasta 20 °C. Después de agitar a 20 °C durante 8 h, la suspensión se filtró. El sólido resultante se lavó con agua (160 kg) y se secó a presión reducida a 45 °C para dar 9-bromo-2,3-diiodo-5,6-dihidrobenczo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepina **14** (29,7 kg, 100 % en peso, 96 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 4,51-4,45 (m, 2H), 4,39-4,34 (m, 2H); EMAR calculada para C₁₁H₈BrI₂N₂O [M+H]⁺: 516,7904, hallada: 516,7911.

Esquema 2 Etapa d: En una solución de 9-bromo-2,3-diiodo-5,6-dihidrobenczo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepina **14** (39,4 kg, 76,2 mol, 100 % mol) en tetrahidrofurano, THF (180 kg) se añadió una solución de bromuro de etilmagnesio 2,0 M en 2-metiltetrahidrofurano (44,0 kg, 120 % mol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 h. Después de que se completara la reacción, se cargó ácido acético al 5 % (133 kg) mientras se mantenía la temperatura del lote por debajo de 30 °C. Se cargó acetato de etilo (168 kg) y la mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 1 h. Las capas se separaron y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (77,8 kg). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (76,0 kg) y se filtraron a través de una almohadilla de gel de sílice (19,8 kg). La almohadilla de gel de sílice se enjuagó con acetato de etilo (69,6 kg). Los filtrados combinados se concentraron hasta aproximadamente 100 l a presión reducida por debajo de 50 °C y se añadió THF (146 kg). La mezcla resultante se calentó hasta 60 °C hasta que se obtuvo una solución transparente antes de concentrarla hasta aproximadamente 100 l a presión reducida por debajo de 50 °C y a continuación se enfrió hasta 30 °C. Se cargó *n*-heptano (86,8 kg) y la mezcla resultante se agitó a 30 °C durante 2 h. Se cambió el disolvente del lote a *n*-heptano en tres ciclos de concentración del lote a presión reducida por debajo de 35 °C hasta aproximadamente 180 l y adición de *n*-heptano (47,6 kg x 3). La suspensión resultante se enfrió a 20 °C, se agitó durante 12 h y se filtró. El sólido resultante se lavó con *n*-heptano (64,0 kg) y se secó a presión reducida a 45 °C para dar 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenczo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepina **15** (25,3 kg, 98,7 % en peso, 84 % de rendimiento) como un sólido de color tostado claro. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 4,44 (q, *J* = 5,4 Hz, 4H); EMAR calculada para C₁₁H₉BrIN₂O [M+H]⁺: 390,8937, hallada: 390,8949.

Esquema 2 Etapa e: Se cargó 9-bromo-2-yodo-5,6-dihidrobenczo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepina **15** (6,90 kg, 98,7 % en peso, 17,4 mol, 100 % mol) en un reactor, seguido de (S)-4-(difluorometil)oxazolidin-2-ona **10** (2,68 kg, 112 % mol), acetato de cobre(II) (0,653 kg, 20,6 % mol) y Cs₂CO₃ (11,7 kg, 206 % mol). El reactor se evacuó y se relleno tres veces con nitrógeno. A continuación, se cargó 2-metiltetrahidrofurano (36,0 kg) y *trans*-*N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,764 kg, 30 % mol) en el reactor. El reactor se evacuó y se relleno tres veces con nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 78 °C y se agitó durante 22 h. Después de que se completara la reacción, se añadió lentamente una solución acuosa de NaHSO₄ al 20 % en peso (42,0 kg) mientras se mantenía la temperatura interna entre 60-70 °C. Las capas se separaron a 65 °C y se retiró la capa acuosa. Se cambió el disolvente del lote a acetonitrilo por medio de una destilación a volumen constante a presión reducida a 60-70 °C añadiendo acetonitrilo (62,3 kg). Se añadió agua (14,1 kg) al reactor mientras se mantenía la temperatura del lote entre 60-70 °C. La suspensión se enfrió hasta 20 °C a una tasa de 0,5 °C/min, se agitó durante 18 h y se filtró. El sólido resultante se lavó con una mezcla de acetonitrilo y agua (50 kg, 44:56, p/p) y se secó a presión reducida a 90 °C para dar (S)-3-(9-bromo-5,6-dihidrobenczo[*f*]imidazo[1,2-*d*][1,4]oxacepin-2-il)-4-(difluorometil)oxazolidin-2-

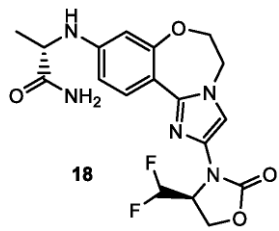
ona **16** como un sólido tostado (5,85 kg, 91,9 % en peso, 77 % de rendimiento). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28-7,19 (m, 2H), 6,71-6,62 (m, 1H), 4,90 (ddd, $J = 24,0, 9,3, 3,8$ Hz, 1H), 4,75 (dd, $J = 9,4, 3,9$ Hz, 1H), 4,56 (t, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,51-4,44 (m, 2H), 4,41-4,35 (m, 2H); EMAR calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrF}_2\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400,0103, hallada: 400,0134.

Esquema 2 Etapa f: Se cargó (S)-3-(9-bromo-5,6-dihidrobencofurimidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-2-il)-4-(difluorometil)oxazolidin-2-ona **16** (3,96 kg, 91,9 % en peso, 9,19 mol, 100 % mol) en un reactor, seguido de ácido (S)-2-aminopropanoico (L-alanina) (2,49 kg, 307 % mol), K_3PO_4 (5,84 kg, 303 % mol) y DMSO (19,9 kg). Se burbujeó nitrógeno a la mezcla durante 1 h y se calentó hasta 95 °C. A continuación, se transfirió al reactor una suspensión de óxido de cobre(I) (67,1 g, 5,16 % mol) en DMSO (2,21 kg) en la que se había burbujeado nitrógeno previamente durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó a 95 °C durante 4 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C. Se añadió DCM (37,3 kg) al reactor, seguido de agua (24,2 kg). Las capas se separaron y se retiró la capa orgánica. La capa acuosa se lavó con diclorometano, DCM (26,6 kg) una vez más. Se cargaron secuencialmente en el reactor THF (35,2 kg) y una solución de bisulfato de sodio acuosa (19 % en peso, 20,7 kg). Las capas se separaron y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se lavó con salmuera al 15 % en peso (2 x 12 kg). Se cargó SiliaMetS® DMT (Silicycle Inc., 1,60 kg) y se agitó el lote a 25 °C durante 15 h y se filtró para eliminar el metal residual. SiliaMetS® DMT es el equivalente unido a sílice de 2,4,6-trimercaptotriacina (ácido tritiocianúrico, TMT) y un depurador de metales versátil para una variedad de metales, incluyendo los catalizadores de rutenio y los complejos de paladio impedidos. Se usó tetrahidrofurano, THF (24,8 kg) para enjuagar el filtro. Los filtrados combinados se calentaron hasta 50 °C. Se añadió una solución 7 N de amoníaco en metanol (1,02 kg, 100 % mol) seguida de una suspensión de semillas ((S)-2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobencofurimidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propionato de amonio **17**, 19,5 g) en THF (0,395 kg). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 2 h y se llevó a cabo una destilación a volumen constante a 40-60 °C a presión reducida para retirar el agua residual añadiendo THF anhidro (60,1 kg). Se añadió una solución 7 N de amoníaco en metanol (1,02 kg, 100 % mol). La suspensión se agitó a 50 °C durante 15 h y se filtró. El sólido resultante se lavó con THF (21,8 kg) y se secó a presión reducida a 25 °C para dar (S)-2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobencofurimidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propionato de amonio **17** como un sólido beis (3,19 kg, 98,0 % en peso, 81 % de rendimiento). RMN de ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,74-6,69 (m, 1H), 6,38 (dd, $J = 9,0, 2,2$ Hz, 1H), 6,07 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 5,02-4,91 (m, 1H), 4,64-4,52 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 4H), 3,63 (c, $J = 6,1, 5,5$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H). EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409,1318, hallada: 409,1318.

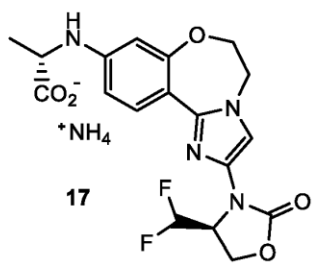
Esquema 2 Etapa g: Se cargó (S)-2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobencofurimidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propionato de amonio **17** (5,60 kg, 13,2 mol, 100 % mol) en un reactor, seguido de N-hidroxisuccinimida, HOSu (1,52 kg, 102 % mol) y THF (49,6 kg). Se burbujeó nitrógeno al lote durante 40 min y se enfrió hasta 10 °C. Se cargó secuencialmente en el reactor una solución 2 N de amoníaco en 2-propanol (5,05 kg, 101 % mol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EDC (5,20 kg, 210 % mol). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 20 h. Después de que se completara la reacción, la mezcla se calentó hasta 20 °C y se añadió salmuera al 15 % en peso (33,7 kg). Las capas se separaron a 35 °C y se retiró la capa acuosa. La capa orgánica se lavó secuencialmente con salmuera al 15 % en peso (2 x 16,9 kg) y una mezcla de salmuera al 15 % en peso (8,97 kg) y 28,0-30,0 % en peso de hidróxido de amonio (7,55 kg) y a continuación se filtró a través de una unidad de filtro de pulido. La unidad de filtro se enjuagó con THF (5,05 kg). Los filtrados combinados se destilaron a presión reducida a 50 °C hasta aproximadamente la mitad de su volumen original. Se cargó etanol (8,90 kg) a 50 °C, seguido de una suspensión de semillas de ((S)-2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobencofurimidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida **18**, 27,1 g) en etanol (0,340 kg). La suspensión resultante se agitó a 50 °C durante 30 min y se cambió el disolvente a etanol por medio de una destilación a volumen constante a presión reducida a 40-60 °C añadiendo etanol (39,9 kg). Se añadió agua (0,379 kg) a 50 °C. La suspensión se enfrió hasta 20 °C, se agitó durante 23 h y se filtró. El sólido resultante se lavó con una mezcla 90:10 (p/p) de etanol y agua (27,9 kg) y se secó a presión reducida a 80 °C para dar (S)-2-((S)-4-(difluorometil)-2-oxooxazolidin-3-il)-5,6-dihidrobencofurimidazo[1,2-d][1,4]oxacepin-9-il)amino)propanamida **18** como un sólido rosa claro (4,37 kg, 99,7 % en peso, 83 % de rendimiento). RMN de ^1H (600 MHz, CD_3CN) δ 8,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,86-6,50 (m, 1H), 6,41 (dd, $J = 8,8, 2,3$ Hz, 1H), 6,12 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,87 (dd, $J = 23,8, 8,8$ Hz, 1H), 4,67-4,50 (m, 2H), 4,43-4,33 (m, 2H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,82 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H) (Nota: se omitieron los protones N-H para mayor claridad); RMN de ^{13}C (151 MHz, CD_3CN) δ 178,2, 157,0, 155,1, 149,1, 141,6, 135,4, 130,8, 113,3, 108,9, 108,1, 107,7, 102,1, 68,5, 61,7, 56,1, 53,1, 49,6, 18,2; EMAR calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408,1478, hallada: 408,1473.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación del compuesto **18**, que tiene la estructura:

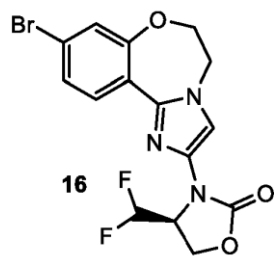


que comprende hacer reaccionar el compuesto **17**, que tiene la estructura:



con amoníaco y un reactivo de acoplamiento peptídico que es clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida/*N*-hidroxisuccinimida, para formar el compuesto **18**.

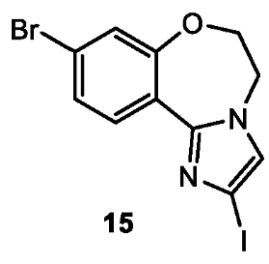
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto **17** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **16**, que tiene la estructura:



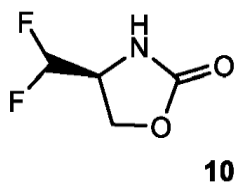
con ácido (*S*)-2-aminopropanoico y un catalizador de cobre(I) para formar el compuesto **17**.

3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el catalizador de cobre(I) es óxido de cobre(I).

4. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el compuesto **16** se prepara por un procedimiento que comprende hacer reaccionar el compuesto **15**, que tiene la estructura:

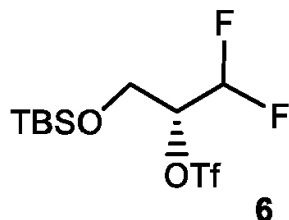


con el compuesto **10**, que tiene la estructura:

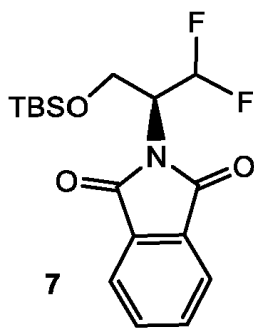


una sal de cobre y un ligando para formar el compuesto **16**.

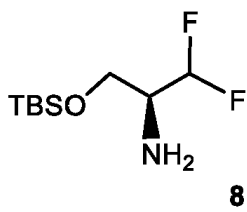
- 5 5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que la sal de cobre es acetato de cobre(II).
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el ligando es *trans*-*N,N*-dimetilciclohexano-1,2-diamina.
7. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el ligando es 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina.
- 10 8. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el compuesto **10** se prepara por un procedimiento que comprende:
- 15 (a) hacer reaccionar el compuesto **6**, que tiene la estructura:



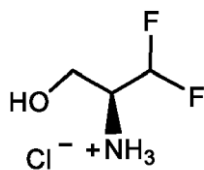
con ftalimida de potasio para formar el compuesto **7**, que tiene la estructura:



- (b) hacer reaccionar el compuesto **7** con hidracina en agua para formar el compuesto **8**, que tiene la estructura:



- (c) hacer reaccionar el compuesto **8** con ácido clorhídrico para formar el compuesto **9**, que tiene la estructura:



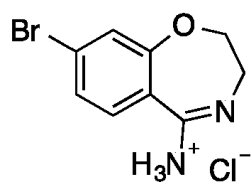
9

; y

(d) hacer reaccionar el compuesto **9** con trifosgeno para formar el compuesto **10**.

5 9. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el compuesto **15** se prepara por un procedimiento que comprende:

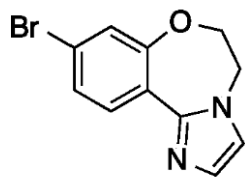
(a) hacer reaccionar el compuesto **12**, que tiene la estructura:



12

10

con cloroacetaldehído para formar el compuesto **13**, que tiene la estructura:

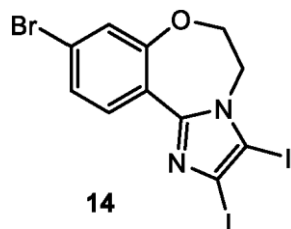


13

;

15

(b) hacer reaccionar el compuesto **13** con *N*-yodosuccinimida para formar el compuesto **14**, que tiene la estructura:



14

; y

20

(c) hacer reaccionar el compuesto **14** con un bromuro de etilmagnesio para formar el compuesto **15**.