

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 001**

51 Int. Cl.:

**C07D 263/20** (2006.01)  
**C07D 413/10** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 417/10** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2004 E 04779405 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 1660465**

54 Título: **Procedimiento para la síntesis de biariloxazolidinonas**

30 Prioridad:

**29.07.2003 US 490855 P**  
**15.12.2003 US 529731 P**  
**17.12.2003 US 530371 P**  
**19.12.2003 US 531584 P**  
**02.06.2004 US 859476**  
**02.06.2004 US 576163 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**19.05.2015**

73 Titular/es:

**MELINTA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**300 George Street, Commerce Suite 301**  
**New Haven, CT 06511, US**

72 Inventor/es:

**WU, YUSHENG;**  
**CHEN, SHILI;**  
**CHEN, YI;**  
**HANSELMANN, ROGER;**  
**LOU, RONGLIANG y**  
**ZHOU, JIACHENG**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

**ES 2 536 001 T3**

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la síntesis de biariloxazolidinonas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general a un procedimiento para sintetizar agentes antiinfecciosos, antiproliferativos, antiinflamatorios y procinéticos. Más particularmente, la invención se refiere a un procedimiento para sintetizar compuestos de biariloxazolidinona que son útiles como agentes terapéuticos.

10

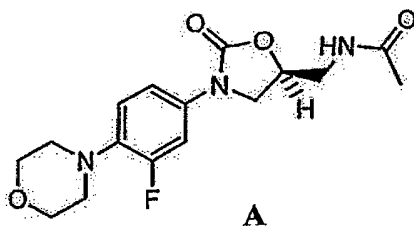
**Antecedentes**

Desde el descubrimiento de la penicilina en la década de 1920 y la estreptomina en la década de 1940, se han descubierto o se han diseñado específicamente muchos compuestos nuevos para su uso como agentes antibióticos. Una vez se creyó que las enfermedades infecciosas podían controlarse o erradicarse completamente con el uso de tales agentes terapéuticos. Sin embargo, tales creencias se han visto sacudidas por el hecho de que las cepas de células o microorganismos resistentes a los agentes terapéuticos actualmente eficaces continúan evolucionando. De hecho, prácticamente cada agente antibiótico desarrollado para uso clínico ha encontrado en última instancia problemas con la aparición de bacterias resistentes. Por ejemplo, han surgido cepas resistentes de bacterias Gram positivas tales como estafilococos resistentes a la metilina, estreptococos resistentes a la penicilina y enterococos resistentes a la vancomicina, que pueden provocar resultados graves e incluso mortales para los pacientes infectados con tales bacterias resistentes. Han surgido bacterias que son resistentes a los antibióticos macrólidos, es decir, antibióticos a base de un anillo de lactona de 14 a 16 miembros. Además, se han identificado cepas resistentes de bacterias Gram negativas tal como *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Véase, por ejemplo, F.D. Lowry, "Antimicrobial Resistance: The Example of *Staphylococcus aureus*", *J. Clin. Invest.*, 2003, 111(9), 1265-1273; y Gold, H.S. y Moellering, R.C., Jr., "Antimicrobial-Drug Resistance", *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335, 1445-53.

El problema de la resistencia no se limita al área de los agentes antiinfecciosos, porque también se ha encontrado resistencia con los agentes antiproliferativos usados en la quimioterapia para el cáncer. Por tanto, existe la necesidad de nuevos agentes antiinfecciosos y antiproliferativos que sean eficaces tanto contra bacterias resistentes como contra cepas resistentes de células cancerosas.

En el área de los antibióticos, a pesar del problema del aumento de la resistencia a los antibióticos, no se ha desarrollado ninguna nueva clase importante de antibióticos para su uso clínico desde la autorización en los Estados Unidos en el 2000 del antibiótico que contiene anillo de oxazolidinona, N-[[[(5S)-3-[3-fluoro-4-(4-morfolinil)fenil]-2-oxo-5-oxazolidinil]metilacetamida, que se conoce como linezolida y se vende bajo el nombre comercial Zyvox® (véase el compuesto A). Véase, R.C. Moellering, Jr., "Linezolid: The First Oxazolidinone Antimicrobial", *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(2), 135-142.

40



La linezolida se autorizó para su uso como un agente antibacteriano activo contra organismos Gram positivos. Desafortunadamente, ya se han notificado cepas de organismos resistentes a la linezolida. Véase, Tsiodras *et al.*, *Lancet*, 2001, 358, 207; Gonzales *et al.*, *Lancet*, 2001, 357, 1179; Zurenko *et al.*, *Proceedings Of The 39th Annual Interscience Conference On Antibacterial Agents And Chemotherapy (ICAAC)*; San Francisco, CA, EE.UU., (26-29 de septiembre de 1999). Debido a que la linezolida es un agente antimicrobiano tanto clínicamente eficaz como comercialmente significativo, los investigadores han estado trabajando para desarrollar otros derivados de linezolida eficaces.

A pesar de lo anterior, existe la necesidad continua de nuevos agentes antiinfecciosos y antiproliferativos. Además, debido a que muchos agentes antiinfecciosos y antiproliferativos tienen utilidad como agentes antiinflamatorios y agentes procinéticos, también existe la necesidad continua de nuevos compuestos útiles como agentes antiinflamatorios y procinéticos, así como métodos para elaborar tales compuestos.

55 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona procedimientos para preparar compuestos de biariloxazolidinona tal como se define en las reivindicaciones.

Los procedimientos proporcionan generalmente el compuesto de biariloxazolidinona deseado al o casi al final del procedimiento global, y generalmente no es necesaria la manipulación sintética adicional del sistema de biarilo o sus sustituyentes.

- 5 Lo anterior y otros aspectos y realizaciones de la invención pueden entenderse de manera más completa haciendo referencia a la siguiente descripción detallada y las reivindicaciones.

### Descripción detallada de la invención

10 La presente invención se refiere a procedimientos para preparar compuestos de biariloxazolidinona útiles como agentes antiproliferativos y/o agentes antiinfecciosos. Los compuestos pueden usarse sin limitación, por ejemplo, como agentes anticancerosos, antimicrobianos, antibacterianos, antifúngicos, antiparasitarios y/o antivirales. Además, los compuestos producidos mediante los procedimientos de la invención pueden usarse sin limitación como agentes antiinflamatorios, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas de las vías aéreas y/o como agentes procinéticos, por ejemplo, para su uso en el tratamiento de trastornos en la motilidad gastrointestinal tales como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la gastroparesia (diabética y posquirúrgica), el síndrome de intestino irritable y el estreñimiento.

20 Los compuestos sintetizados según los métodos de la invención pueden usarse para tratar un trastorno en un mamífero administrando al mamífero una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la invención para mejorar de ese modo un síntoma de un trastorno particular. Tal trastorno puede seleccionarse del grupo que consiste en una infección cutánea, neumonía nosocomial, neumonía posviral, una infección abdominal, una infección del tracto urinario, bacteriemia, septicemia, endocarditis, una infección de las derivaciones auriculoventriculares, una infección del acceso vascular, meningitis, profilaxis quirúrgica, una infección peritoneal, una infección ósea, una infección articular, una infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, una infección por enterococos resistentes a la vancomicina, una infección por organismos resistentes a la linezolidina y tuberculosis.

### 1. Definiciones

30 El término "sustituido/a" tal como se usa en el presente documento, significa que se reemplaza cualquiera de uno o más hidrógenos en el átomo designado con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado, y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Cuando el sustituyente es ceto (es decir, =O), entonces se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los restos aromáticos. Los dobles enlaces del anillo, tal como se usan en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos de anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

40 La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de un ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, y los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

45 Los compuestos descritos en el presente documento pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente invención que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Se conoce bien en la técnica cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante resolución de formas racémicas o mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos. Muchos isómeros geométricos de las olefinas, dobles enlaces C=N, y similares también pueden estar presentes en los compuestos descritos en el presente documento, y todos esos isómeros estables se contemplan en la presente invención. Los isómeros geométricos *cis* y *trans* de los compuestos de la presente invención se describen y pueden aislarse como una mezcla de isómeros o como formas isómeras separadas. Se pretenden todas las formas isómeras geométricas, racémicas, diastereoméricas, y quirales de una estructura, a menos que se indique específicamente la forma isómera o estereoquímica específica. También se considera que todos los tautómeros de los compuestos mostrados o descritos forman parte de la presente invención.

55 Cuando cualquier variable (por ejemplo, R<sup>1</sup>) se produce más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición en cada caso es independiente de su definición en todos los demás casos. Por tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-2 restos R<sup>1</sup>, entonces el grupo puede sustituirse opcionalmente con hasta dos restos R<sup>1</sup> y en cada caso R<sup>1</sup> se selecciona independientemente a partir de la definición de R<sup>1</sup>. Además, son aceptables las combinaciones de los sustituyentes y/o variables, pero sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

60 Cuando se muestra que un enlace a un sustituyente cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces tal sustituyente puede enlazarse a cualquier átomo en el anillo. Cuando se incluye un sustituyente sin indicar el átomo mediante el cual tal sustituyente está enlazado al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces tal sustituyente puede enlazarse mediante cualquier átomo en tal sustituyente. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son aceptables, pero sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables.

Los compuestos de la presente invención que contienen nitrógenos pueden convertirse en N-óxidos mediante tratamiento con un agente oxidante (por ejemplo, ácido 3-cloroperoxisbenzoico (m-CPBA) y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de la presente invención. Por tanto, cuando la valencia y la estructura lo permiten, se considera que todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados incluyen tanto el compuesto tal como se muestra como su derivado de N-óxido (que puede designarse como N→O o N<sup>+</sup>-O). Además, en otros casos, los nitrógenos en los compuestos de la presente invención pueden convertirse en compuestos de N-hidroxilo o N-alcoxilo. Por ejemplo, pueden prepararse compuestos de N-hidroxilo mediante la oxidación de la amina original por un agente oxidante tal como m-CPBA. Cuando la valencia y la estructura lo permiten, también se considera que todos los compuestos que contienen nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el compuesto tal como se muestra como sus derivados de N-hidroxilo (es decir, N-OH) y N-alcoxilo (es decir, N-OR, en el que R es un alquilo C<sub>1-6</sub>, alquenilo C<sub>1-6</sub>, alquinilo C<sub>1-6</sub>, carbociclo C<sub>3-14</sub> o heterociclo de 3-14 miembros, sustituido o no sustituido).

Cuando un átomo o resto químico va seguido por un intervalo numérico en subíndice (por ejemplo, C<sub>1-6</sub>), la invención pretende abarcar cada número dentro del intervalo así como todos los intervalos intermedios. Por ejemplo, "alquilo C<sub>1-6</sub>" pretende incluir grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-6, 3-5, 3-4, 4-6, 4-5 y 5-6 carbonos.

Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados de cadenas tanto ramificadas como lineales que tienen el número de átomos de carbono especificado. Por ejemplo, alquilo C<sub>1-6</sub> pretende incluir grupos alquilo C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo y n-hexilo.

Tal como se usa en el presente documento, "alquenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburos de configuración o bien lineal o bien ramificada que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono que aparecen en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, alquenilo C<sub>2-6</sub> pretende incluir grupos alquenilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, etenilo y propenilo.

Tal como se usa en el presente documento, "alquinilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo de configuración o bien lineal o bien ramificada que tienen uno o más triples enlaces carbono-carbono que aparecen en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, alquinilo C<sub>2-6</sub> pretende incluir grupos alquinilo C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub> y C<sub>6</sub>. Los ejemplos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, etinilo y propinilo.

Tal como se usa en el presente documento, "halo" o "halógeno" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. "Contraión" se usa para representar una especie pequeña cargada negativamente tales como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato.

Tal como se usa en el presente documento, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende significar cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que tiene el número de carbonos especificado, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático. Por ejemplo, un carbociclo C<sub>3-14</sub> pretende significar un anillo mono, bi o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 ó 14 átomos de carbono. Los ejemplos de carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Los anillos con puente también se incluyen en la definición de carbociclo, incluyendo, por ejemplo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano y [2.2.2]bicyclooctano. Un anillo con puente aparece cuando uno o más átomos de carbono se unen a dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene un puente, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos condensados (por ejemplo, naftilo y tetrahidronaftilo) y espiro.

Tal como se usa en el presente documento, el término "heterociclo" o "heterocíclico" pretende significar cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que sea saturado, insaturado o aromático y que comprende átomos de carbono y uno o más heteroátomos de anillo, por ejemplo, 1 ó 1-2 ó 1-3 ó 1-4 ó 1-5 ó 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Un heterociclo bicíclico o tricíclico puede tener uno o más heteroátomos ubicados en un anillo, o los heteroátomos pueden ubicarse en más de un anillo. Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, donde p = 1 ó 2). Cuando un átomo de nitrógeno se incluye en el anillo es o bien N o bien NH, dependiendo de si está unido a un doble enlace en el anillo o no (es decir, un hidrógeno está presente si es necesario mantener la trivalencia del átomo de nitrógeno). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, según se defina). El anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden sustituirse en carbono o en un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Un nitrógeno en el heterociclo puede cuaternizarse opcionalmente. Se prefiere que cuando el número total de átomos de S y O en el heterociclo supera 1, entonces que estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Los anillos con puente también se incluyen en la definición de heterociclo. Un anillo con puente aparece cuando uno o más átomos (es decir, C, O, N o S) unen dos átomos de carbonos o nitrógeno no adyacentes. Los puentes preferidos incluyen,

pero no se limitan a, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo tiene un puente, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos espiro y condensados.

Tal como se usa en el presente documento, el término “heterociclo aromático” o “heteroarilo” pretende significar un anillo heterocíclico aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6 ó 7 miembros estable o un anillo heterocíclico aromático bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 ó 12 miembros que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 ó 1-2 ó 1-3 ó 1-4 ó 1-5 ó 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En el caso de los anillos aromáticos heterocíclicos bicíclicos, sólo es necesario que uno de los dos anillos sea aromático (por ejemplo, 2,3-dihidroindol), aunque pueden serlo ambos (por ejemplo, quinolina). El segundo anillo también puede estar condensado o tener un puente tal como se definió anteriormente para los heterociclos. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, según se defina). Los heteroátomos nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (es decir, N→O y S(O)<sub>p</sub>, donde p = 1 ó 2). Debe observarse que el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolínilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término “grupo protector de amina” pretende significar un grupo funcional que convierte una amina, amida u otro resto que contiene nitrógeno en un grupo químico diferente que es sustancialmente inerte a las condiciones de una reacción química particular. Los grupos protectores de amina se eliminan preferiblemente de manera fácil y selectiva con un buen rendimiento en condiciones que no afectan a otros grupos funcionales de la molécula. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero no se limitan a, bencilo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, t-butiloxicarbonilo, p-metoxibencilo, metoximetilo, tosilo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, fluorenilmetiloxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)etoxicarbonilo, aliloxicarbonilo y benciloxicarbonilo. Los expertos en la técnica identifican directamente otros grupos protectores de amina adecuados, por ejemplo, haciendo referencia a Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. (1999, John Wiley & Sons, Inc.).

“Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

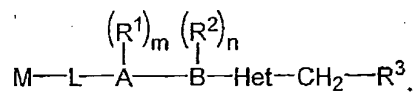
A menos que se indique lo contrario, todos los porcentajes y razones usados en el presente documento son en peso.

Durante toda la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes citados. De manera similar, cuando se describe que los procedimientos tienen, incluyen o comprenden etapas de procedimiento específicas, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento citadas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar determinadas acciones son irrelevantes siempre que la invención siga siendo factible. Además, dos o más etapas o acciones pueden llevarse a cabo simultáneamente.

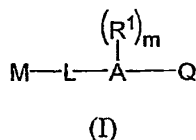
## **2. Procedimientos de la invención**

Los procedimientos de la invención implican una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki entre un compuesto de arilborano (por ejemplo, un ácido arilborónico, éster arilborónico, haluro arilborónico u organoborano) y un compuesto de arilo que tiene un sustituyente electronegativo (por ejemplo, un haluro de arilo o sulfonato de arilo) en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de paladio. Véase, por ejemplo, Miyaura *et al.*, *Tetrahedron Letters*, 3437 (1979) y Miyaura y Suzuki, *Chem. Comm.*, 866 (1979).

En el presente documento se dan a conocer procedimientos para sintetizar compuestos que tienen la fórmula:

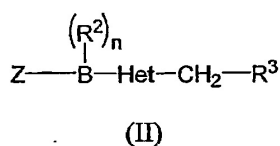


5 En un enfoque, el procedimiento incluye la etapa de combinar un compuesto de fórmula (I):



con un compuesto de fórmula (II):

10



en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de paladio, en las que

15 A se selecciona del grupo que consiste en:

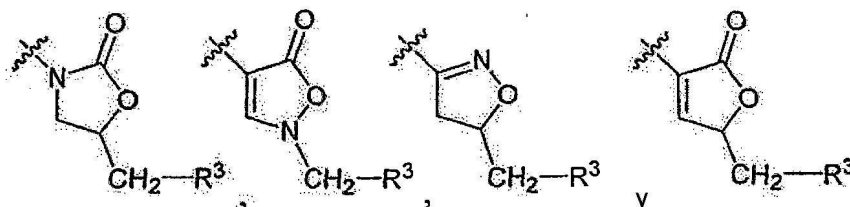
fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo;

20 B se selecciona del grupo que consiste en:

fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo y piridazinilo;

Het-CH<sub>2</sub>-R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

25

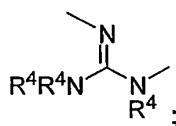


M-L se selecciona del grupo que consiste en:

30 a) M-X, b) M-L<sup>1</sup>, c) M-L<sup>1</sup>-X, d) M-X-L<sup>2</sup>, e) M-L<sup>1</sup>-X-L<sup>2</sup>, f) M-X-L<sup>1</sup>-X-L<sup>2</sup>, g) M-L<sup>1</sup>-X-L<sup>2</sup>-X, h) M-X-X-, i) M-L<sup>1</sup>-X-X-, j) M-X-X-L<sup>2</sup> y k) M-L<sup>1</sup>-X-X-L<sup>2</sup>, en los que

en cada caso, X se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

35 a) -O-, b) -NR<sup>4</sup>-, c) -N(O)-, d) N(OR<sup>4</sup>)-, e) -S(O)<sub>p</sub>-, f) -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>-, g) -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>-, h) -NR<sup>4</sup>-N=, i) =N-NR<sup>4</sup>-, j) -O-N=, k) =N-O-, l) -N=, m) =N-, n) -NR<sup>4</sup>-NR<sup>4</sup>-, o) -NR<sup>4</sup>C(O)O-, p) -OC(O)NR<sup>4</sup>-, q) -NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>-, r) NR<sup>4</sup>C(NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>- y s)



40 L<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C<sub>1-6</sub>, b) alquenilo C<sub>2-6</sub> y c) alquinilo C<sub>2-6</sub>,

en el que cualquiera de a) - c) está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R<sup>5</sup>; y

45

L<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C<sub>1-6</sub>, b) alqueno C<sub>2-6</sub> y c) alquino C<sub>2-6</sub>,

5 en el que cualquiera de a) - c) está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R<sup>5</sup>;

alternativamente, L en M-L es un enlace;

M se selecciona del grupo que consiste en:

10 a) carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub>, b) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, c) alquilo C<sub>1-6</sub>, d) alqueno C<sub>2-6</sub>, e) alquino C<sub>2-6</sub> y f) -CN,

15 en el que cualquiera de a) - e) está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R<sup>5</sup>;

Q es un borano que tiene la fórmula -BY<sub>2</sub>, en la que

en cada caso, Y se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

20 a) -OH, b) -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, c) -O-alqueno C<sub>2-6</sub>, d) -O-alquino C<sub>2-6</sub>, e) -O-carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>1-14</sub>, f) alquilo C<sub>1-6</sub>, g) alqueno C<sub>2-6</sub>, h) alquino C<sub>2-6</sub> e i) carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>1-14</sub>,

25 en el que cualquiera de b) - i) está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;

alternativamente, dos grupos Y tomados en conjunto comprenden un resto químico seleccionado del grupo que consiste en:

30 a) -OC(R<sup>4</sup>)(R<sup>4</sup>)C(R<sup>4</sup>)(R<sup>4</sup>)O- y b) -OC(R<sup>4</sup>)(R<sup>4</sup>)CH<sub>2</sub>C(R<sup>4</sup>)(R<sup>4</sup>)O-;

alternativamente, Q es una sal de metal alcalino de BF<sub>3</sub> ó 9-borabicyclo[3.3.1]nonano;

Z se selecciona del grupo que consiste en:

35 a) I, b) Br, c) Cl y d) R<sup>9</sup>OSO<sub>3</sub>-;

en cada caso, R<sup>1</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

40 a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) -CF<sub>3</sub>, f) -OR<sup>4</sup>, g) -CN, h) -NO<sub>2</sub>, i) -NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, j) -C(O)R<sup>4</sup>, k) -C(O)OR<sup>4</sup>, l) -OC(O)R<sup>4</sup>, m) -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, n) -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, o) -OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, p) NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, q) NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, r) -C(S)R<sup>4</sup>, s) -C(S)OR<sup>4</sup>, t) -OC(S)R<sup>4</sup>, u) -C(S)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, v) -NR<sup>4</sup>C(S)R<sup>4</sup>, w) -OC(S)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, x) NR<sup>4</sup>C(S)OR<sup>4</sup>, y) -NR<sup>4</sup>C(S)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, z) -C(NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, aa) -C(NR<sup>4</sup>)OR<sup>4</sup>, bb) -OC(NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, cc) -C(NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, dd) -NR<sup>4</sup>C(NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, ee) -OC(NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, ff) -NR<sup>4</sup>C(NR<sup>4</sup>)OR<sup>4</sup>, gg) -NR<sup>4</sup>C(NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, hh) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>, ii) -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup> y jj) R<sup>4</sup>;

45 en cada caso, R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

50 a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) -CF<sub>3</sub>, f) -OR<sup>4</sup>, g) -CN, h) -NO<sub>2</sub>, i) -NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, j) -C(O)R<sup>4</sup>, k) -C(O)OR<sup>4</sup>, l) -OC(O)R<sup>4</sup>, m) -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, n) -NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, o) -OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, p) NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, q) NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, r) -C(S)R<sup>4</sup>, s) -C(S)OR<sup>4</sup>, t) -OC(S)R<sup>4</sup>, u) -C(S)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, v) -NR<sup>4</sup>C(S)R<sup>4</sup>, w) -OC(S)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, x) NR<sup>4</sup>C(S)OR<sup>4</sup>, y) -NR<sup>4</sup>C(S)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, z) -C(NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, aa) -C(NR<sup>4</sup>)OR<sup>4</sup>, bb) -OC(NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, cc) -C(NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, dd) -NR<sup>4</sup>C(NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, ee) -OC(NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, ff) -NR<sup>4</sup>C(NR<sup>4</sup>)OR<sup>4</sup>, gg) -NR<sup>4</sup>C(NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, hh) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>, ii) -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup> y jj) R<sup>4</sup>;

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

55 a) -OR<sup>4</sup>, b) NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, c) -C(O)R<sup>4</sup>, d) -C(O)OR<sup>4</sup>, e) -OC(O)R<sup>4</sup>, f) -C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, g) NR<sup>4</sup>C(O)R<sup>4</sup>, h) -OC(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, i) NR<sup>4</sup>C(O)OR<sup>4</sup>, j) NR<sup>4</sup>C(O)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, k) -C(S)R<sup>4</sup>, l) -C(S)OR<sup>4</sup>, m) -OC(S)R<sup>4</sup>, n) -C(S)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, o) -NR<sup>4</sup>C(S)R<sup>4</sup>, p) -OC(S)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, q) NR<sup>4</sup>C(S)OR<sup>4</sup>, r) NR<sup>4</sup>C(S)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, s) -C(NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, t) -C(NR<sup>4</sup>)OR<sup>4</sup>, u) -OC(NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, v) -C(NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, w) -NR<sup>4</sup>C(NR<sup>4</sup>)R<sup>4</sup>, x) -OC(NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, y) -NR<sup>4</sup>C(NR<sup>4</sup>)OR<sup>4</sup>, z) -NR<sup>4</sup>C(NR<sup>4</sup>)NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, aa) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>4</sup>, bb) -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup> y cc) R<sup>4</sup>;

60

en cada caso, R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

65 a) H, b) -OR<sup>6</sup>, c) un grupo protector de amina, d) alquilo C<sub>1-6</sub>, e) alqueno C<sub>2-6</sub>, f) alquino C<sub>2-6</sub>, g) carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub>, h) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y

azufre, i) -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, j) -C(O)-alqueno C<sub>2-6</sub>, k) -C(O)-alquino C<sub>2-6</sub>, l) -C(O)-carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub>, m) -C(O)-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, n) -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o) -C(O)O-alqueno C<sub>2-6</sub>, p) -C(O)O-alquino C<sub>2-6</sub>, q) -C(O)O-carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub> y r) -C(O)O-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cualquiera de d) - r) está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R<sup>5</sup>;

en cada caso, R<sup>5</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) NR<sup>6</sup>, h) NOR<sup>6</sup>, i) =N-NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, j) -CF<sub>3</sub>, k) -OR<sup>6</sup>, l) -CN, m) -NO<sub>2</sub>, n) NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, o) -C(O)R<sup>6</sup>, p) -C(O)OR<sup>6</sup>, q) -OC(O)R<sup>6</sup>, r) -C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, s) NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>, t) -OC(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, u) -NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>6</sup>, v) -NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, w) -C(S)R<sup>6</sup>, x) -C(S)OR<sup>6</sup>, y) -OC(S)R<sup>6</sup>, z) -C(S)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, aa) -NR<sup>6</sup>C(S)R<sup>6</sup>, bb) -OC(S)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, cc) -NR<sup>6</sup>C(S)OR<sup>6</sup>, dd) NR<sup>6</sup>C(S)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, ee) -C(NR<sup>6</sup>)R<sup>6</sup>, ff) -C(NR<sup>6</sup>)OR<sup>6</sup>, gg) -OC(NR<sup>6</sup>)R<sup>6</sup>, hh) -C(NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, ii) -NR<sup>6</sup>C(NR<sup>6</sup>)R<sup>6</sup>, jj) -OC(NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, kk) -NR<sup>6</sup>C(NR<sup>6</sup>)OR<sup>6</sup>, ll) -NR<sup>6</sup>C(NR<sup>6</sup>)NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, mm) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>6</sup>, nn) -SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup> y oo) R<sup>6</sup>;

en cada caso R<sup>6</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) H, b) -OR<sup>8</sup>, c) un grupo protector de amina, d) alquilo C<sub>1-6</sub>, e) alqueno C<sub>2-6</sub>, f) alquino C<sub>2-6</sub>, g) carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub>, h) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, i) -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, j) -C(O)-alqueno C<sub>2-6</sub>, k) -C(O)-alquino C<sub>2-6</sub>, l) -C(O)-carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub>, m) -C(O)-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, n) -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, o) -C(O)O-alqueno C<sub>2-6</sub>, p) -C(O)O-alquino C<sub>2-6</sub>, q) -C(O)O-carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub> y r) -C(O)O-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cualquiera de d) - r) está sustituido opcionalmente con uno o más grupos R<sup>7</sup>;

en cada caso, R<sup>7</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) F, b) Cl, c) Br, d) I, e) =O, f) =S, g) =NR<sup>8</sup>, h) NOR<sup>8</sup>, i) N-NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, j) -CF<sub>3</sub>, k) -OR<sup>8</sup>, l) -CN, m) -NO<sub>2</sub>, n) NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, o) -C(O)R<sup>8</sup>, p) -C(O)OR<sup>8</sup>, q) -OC(O)R<sup>8</sup>, r) -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, s) -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, t) -OC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, u) -NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, v) -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, w) -C(S)R<sup>8</sup>, x) -C(S)OR<sup>8</sup>, y) -OC(S)R<sup>8</sup>, z) -C(S)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, aa) -NR<sup>8</sup>C(S)R<sup>8</sup>, bb) -OC(S)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, cc) -NR<sup>8</sup>C(S)OR<sup>8</sup>, dd) -NR<sup>8</sup>C(S)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, ee) -C(NR<sup>8</sup>)R<sup>8</sup>, ff) -C(NR<sup>8</sup>)OR<sup>8</sup>, gg) -OC(NR<sup>8</sup>)R<sup>8</sup>, hh) -C(NR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, ii) NR<sup>8</sup>C(NR<sup>8</sup>)R<sup>8</sup>, jj) -OC(NR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, kk) NR<sup>8</sup>C(NR<sup>8</sup>)OR<sup>8</sup>, ll) -NR<sup>8</sup>C(NR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, mm) -S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>, nn) -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, oo) alquilo C<sub>1-6</sub>, pp) alqueno C<sub>2-6</sub>, qq) alquino C<sub>2-6</sub>, rr) carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub> y ss) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cualquiera de oo) - ss) está sustituido opcionalmente con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en R<sup>8</sup>, F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OR<sup>8</sup>, -SR<sup>8</sup>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -OC(O)R<sup>8</sup>, -C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>8</sup>, -OC(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(O)OR<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, -C(S)R<sup>8</sup>, -C(S)OR<sup>8</sup>, -OC(S)R<sup>8</sup>, -C(S)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(S)R<sup>8</sup>, -OC(S)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(S)OR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(S)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, -C(NR<sup>8</sup>)R<sup>8</sup>, -C(NR<sup>8</sup>)OR<sup>8</sup>, -OC(NR<sup>8</sup>)R<sup>8</sup>, -C(NR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(NR<sup>8</sup>)R<sup>8</sup>, -OC(NR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>C(NR<sup>8</sup>)OR<sup>8</sup>, -NR<sup>8</sup>C(NR<sup>8</sup>)NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>8</sup> y -S(O)<sub>p</sub>R<sup>8</sup>;

en cada caso, R<sup>8</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en:

a) H, b) un grupo protector de amina, c) alquilo C<sub>1-6</sub>, d) alqueno C<sub>2-6</sub>, e) alquino C<sub>2-6</sub>, f) carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub>, g) heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, h) -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, i) -C(O)-alqueno C<sub>2-6</sub>, j) -C(O)-alquino C<sub>2-6</sub>, k) -C(O)-carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub>, l) -C(O)-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, m) -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, n) -C(O)O-alqueno C<sub>2-6</sub>, o) -C(O)O-alquino C<sub>2-6</sub>, p) -C(O)O-carbociclo saturado, insaturado o aromático C<sub>3-14</sub> y q) -C(O)O-heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3-14 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre,

en el que cualquiera de c) - q) está sustituido opcionalmente con uno o más restos seleccionados del grupo



que consiste en F, Cl, Br, I, -CF<sub>3</sub>, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SH, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, -NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -NHC(O)alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH-alquilo C<sub>1-6</sub>, -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub> y -S(O)<sub>p</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>;

5 R<sup>9</sup> se selecciona del grupo que consiste en:

a) alquilo C<sub>1-6</sub>, b) fenilo y c) toluilo;

10 en el que cualquiera de a) - c) está sustituido opcionalmente con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br y I;

m es 0, 1, 2, 3 ó 4;

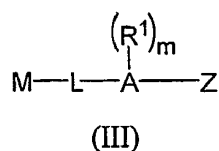
n es 0, 1, 2, 3 ó 4; y

15

en cada caso, p es independientemente 0, 1 ó 2.

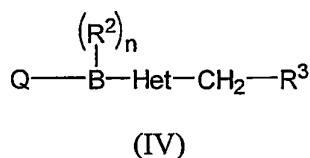
En un enfoque alternativo, el método incluye la etapa de combinar un compuesto de fórmula (III):

20



con un compuesto de fórmula (IV):

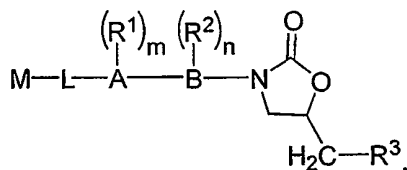
25



en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de paladio, en las que A, B, Het, L, M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, Q, Z, m y n se definen tal como se describió anteriormente.

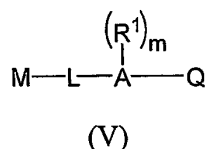
30

En otro aspecto, la invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:



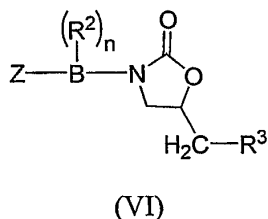
35

En un enfoque, el procedimiento incluye la etapa de combinar un compuesto de fórmula (V):



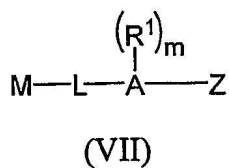
con un compuesto de fórmula (VI):

40

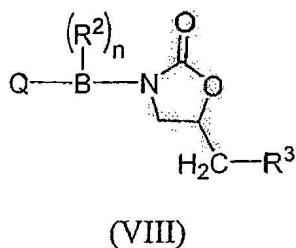


en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de paladio. En un enfoque alternativo, el método incluye

la etapa de combinar un compuesto de fórmula (VII):

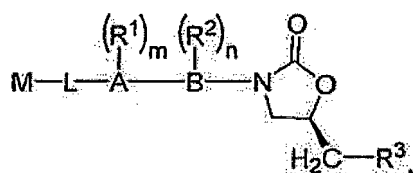


5 con un compuesto de fórmula (VIII):



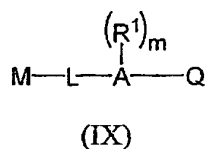
10 en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de paladio. En cualquiera de los enfoques, A, B, L, M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q, Z, m y n se definen tal como se describió anteriormente.

En aún otro aspecto, la divulgación proporciona procedimientos para preparar un compuesto que tiene la fórmula:

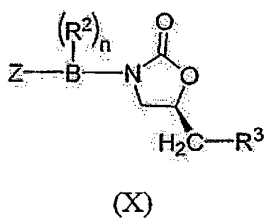


15

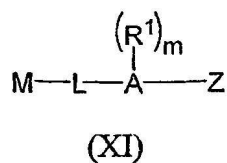
En un enfoque, el procedimiento incluye la etapa de combinar un compuesto de fórmula (IX):



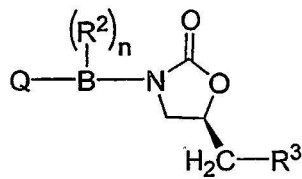
20 con un compuesto de fórmula (X):



25 en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de paladio. Alternativamente, el compuesto puede prepararse combinando un compuesto de fórmula (XI):



30 con un compuesto de fórmula (XII):



(XII)

en un disolvente en presencia de una base y un catalizador de paladio. En cualquiera de los enfoques, A, B, L, M, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q, Z, m y n se definen tal como se describió anteriormente.

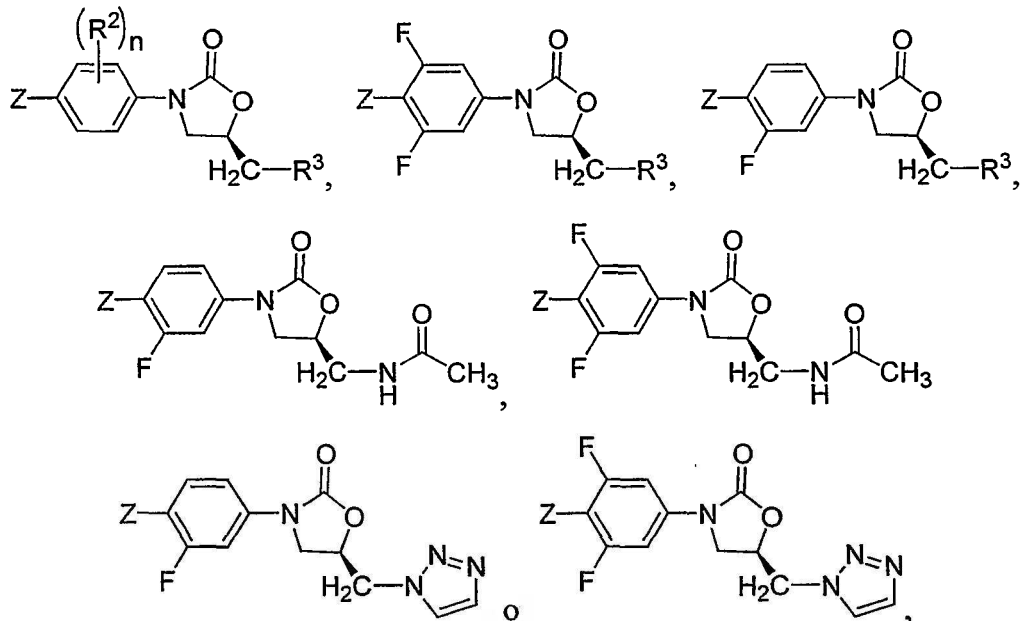
5

Las realizaciones de cualquiera de los procedimientos anteriores pueden incluir lo siguiente:

En los compuestos preferidos, A y B se seleccionan independientemente del grupo que consiste en fenilo y piridilo, y m y n son independientemente 0, 1 ó 2. R<sup>3</sup> puede ser triazol, tetrazol, oxazol o isoxazol, y particularmente [1,2,3]triazol-1-ilo. Alternativamente, R<sup>3</sup> puede ser NHC(O)R<sup>4</sup> y particularmente -NHC(O)CH<sub>3</sub>.

10

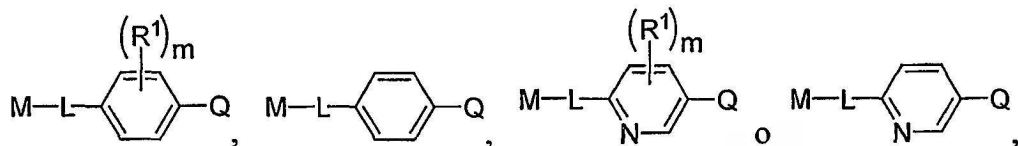
En diversas realizaciones, los compuestos (II), (VI) o (X) pueden tener una fórmula seleccionada de:



15

20 en las que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Z y n se definen tal como se describió anteriormente.

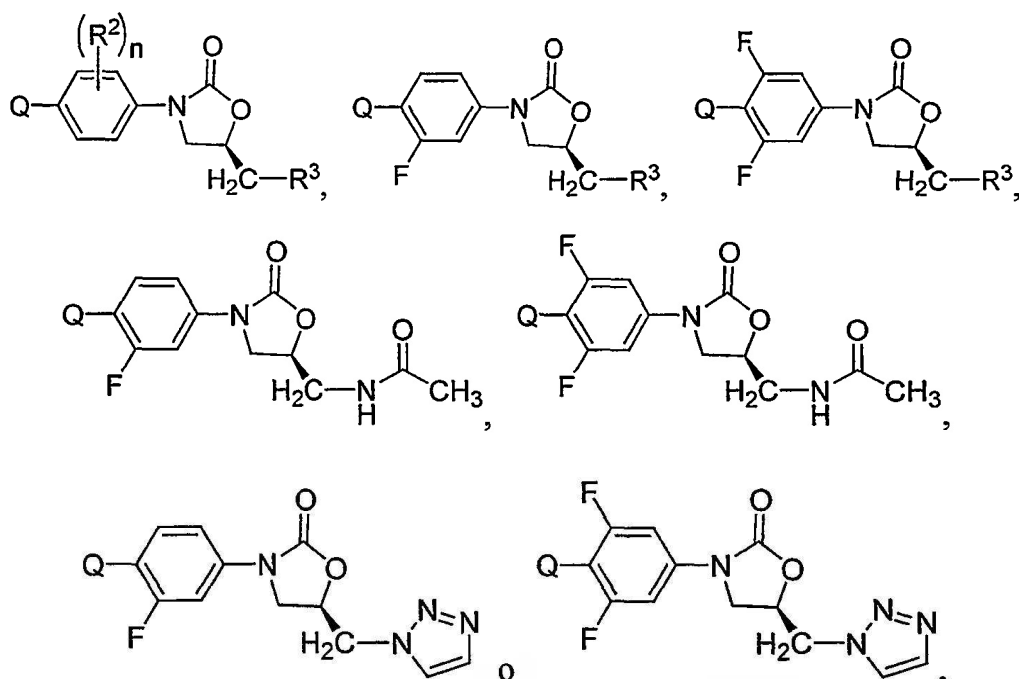
Además, los compuestos (I), (V) o (IX) pueden tener una fórmula seleccionada de:



25

en las que L, M, Q, R<sup>1</sup> y m se definen tal como se describió anteriormente.

En otras realizaciones, los compuestos (IV), (VIII) o (XII) pueden tener una fórmula seleccionada de:

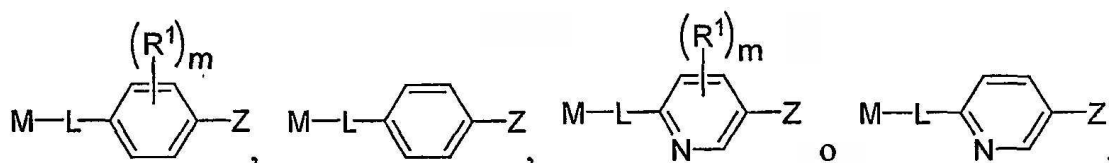


5

en las que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, Q y n se definen tal como se describió anteriormente.

Adicionalmente, los compuestos (III), (VII) o (XI) pueden tener una de las siguientes fórmulas:

10



en las que L, M, R<sup>1</sup>, Z y m se definen tal como se describió anteriormente.

15

En cualquiera de estas realizaciones, M-L puede ser M-CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>-. En algunas realizaciones, X es -NR<sup>4</sup>-, en el que R<sup>4</sup> puede ser, por ejemplo, H o un grupo protector de amina. Los ejemplos de grupos protectores de amina adecuados incluyen bencilo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, t-butiloxycarbonilo, p-metoxibencilo, metoximetilo, tosilo, trifluoroacetilo, trimetilsililo, fluorenilmetiloxycarbonilo, 2-trimetilsilil-etoxycarbonilo, 1-metil-1-(4-bifenilil)-etoxycarbonilo, aliloxycarbonilo y benciloxycarbonilo. En realizaciones en las que R<sup>4</sup> es un grupo protector de amina, los procedimientos pueden incluir la etapa de eliminar el grupo protector de amina.

20

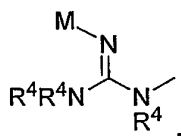
En realizaciones alternativas, M-L es M-S-L<sup>1</sup>-NR<sup>4</sup>-L<sup>2</sup>-, en el que L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son alquilo C<sub>1-6</sub>. Particularmente, M-L puede ser M-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-. En aún otras realizaciones, L es alquilo C<sub>1-6</sub> y particularmente -CH<sub>2</sub>-.

25

En las realizaciones anteriores, M puede ser un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 5-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos de heterociclos adecuados incluyen triazol, tetrazol, oxazol e isoxazol, y particularmente isoxazol-4-ilo, [1,2,3]triazol-1-ilo y [1,2,3]triazol-4-ilo.

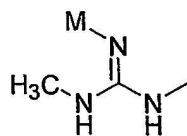
30

Alternativamente, M-L puede ser M-X-CH<sub>2</sub>-. En algunas realizaciones, X es -NR<sup>4</sup>-, en el que R<sup>4</sup> puede ser, por ejemplo, H o un grupo protector de amina, tal como se describió anteriormente. En realizaciones en las que R<sup>4</sup> es un grupo protector de amina, los procedimientos pueden incluir la etapa de eliminar el grupo protector de amina. En otras realizaciones, M-L es



35

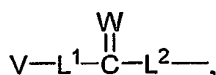
o, más particularmente,



5 En las realizaciones anteriores, M puede ser un grupo alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub> halogenado, sustituido opcionalmente con uno o más grupos R<sup>5</sup>, tal como se definió anteriormente. Alternativamente, M puede ser un grupo -CN. En realizaciones particulares, M es un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más átomos seleccionados del grupo que consiste en F, Cl, Br y I, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F. M también puede ser un alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido con uno o más grupos -CN, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN. Otros ejemplos de grupos M adecuados incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>F y -CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>.

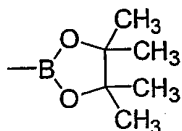
En realizaciones alternativas, M es un alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-6</sub> o alquino C<sub>2-6</sub>, en el que uno o más carbonos se reemplazan por S(O)<sub>p</sub> y uno o más de los carbonos restantes están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos R<sup>5</sup>.

15 Otras realizaciones incluyen compuestos en los que M tiene la fórmula:



20 en la que V es H, -NR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>, -OR<sup>4</sup> o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más grupos R<sup>5</sup>; W es O o S; y L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> se definen tal como se describió anteriormente.

El grupo Z puede ser un halógeno o un sulfonato. Los ejemplos de sulfonatos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metanosulfonato ("mesilato"), trifluorometanosulfonato ("triflato") y p-toluenosulfonato ("tosilato"). En realizaciones preferidas, el grupo Z es I. Los grupos Q preferidos incluyen -B(OH)<sub>2</sub>, -BF<sub>2</sub>·KF y



30 En cualquiera de los procedimientos anteriores, la base puede seleccionarse del grupo que consiste en hidróxidos de metales alcalinos, carbonatos de metales alcalinos, fluoruros de metales alcalinos, trialkilaminas y mezclas de los mismos. Los ejemplos de bases adecuadas incluyen carbonato de potasio, carbonato de sodio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, fluoruro de potasio, trietilamina, diisopropilamina y mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones, la razón de los equivalentes de las bases con respecto a los equivalentes del compuesto (I), (IV), (V), (VIII), (IX) o (XII) es de aproximadamente 3:1.

35 El catalizador puede ser un catalizador de paladio, por ejemplo, un catalizador de paladio(0) coordinado a un ligando (por ejemplo, un catalizador de tetrakis(trialquilfosfina)paladio(0) o de tetrakis(triarilfosfina)paladio(0)) o un catalizador de paladio(II) coordinado a un ligando. Los catalizadores adecuados incluyen, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de paladio(II) y cloruro de paladio(II). En realizaciones particulares, el catalizador es tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), y la razón de los equivalentes del catalizador con respecto a los equivalentes del compuesto (I), (IV), (V), (VIII), (IX) o (XII) es de aproximadamente 1:20.

45 El disolvente puede ser un disolvente acuoso, o una mezcla de agua y un disolvente orgánico, en el que el disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, sec-butanol, terc-butanol, benceno, tolueno, tetrahydrofurano, dimetilformamida, 1,2-dietil éter, dimetoxietano, diisopropil éter, metil terc-butil éter, metoximetil éter, 2-metoxietil éter, 1,4-dioxano, 1,3-dioxolano, y mezclas de los mismos. En realizaciones particulares, el disolvente es una mezcla de agua, tolueno y etanol, por ejemplo, en una razón de aproximadamente 1:3:1 en volumen.

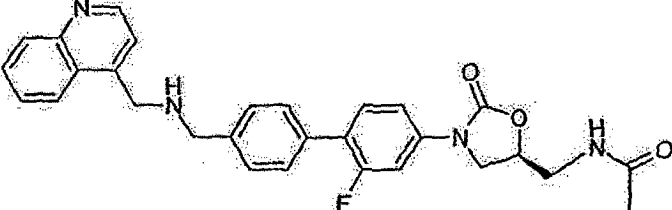
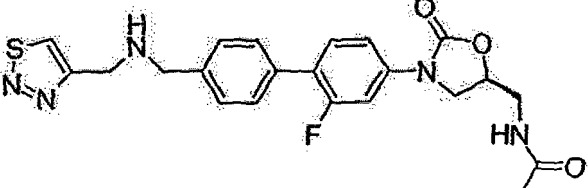
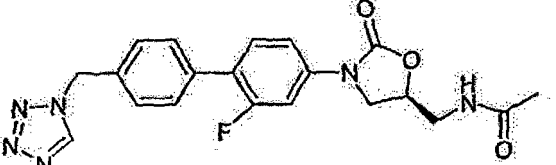
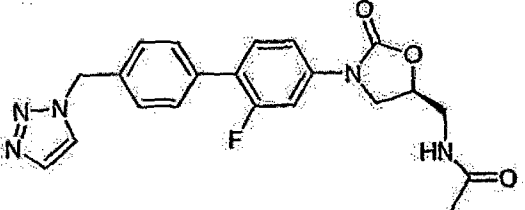
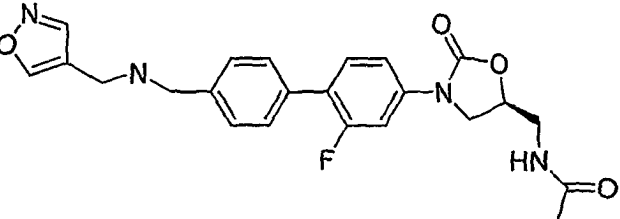
50 El procedimiento puede llevarse a cabo a una temperatura de aproximadamente 20°C a aproximadamente 100°C. En algunas realizaciones, el procedimiento se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente.

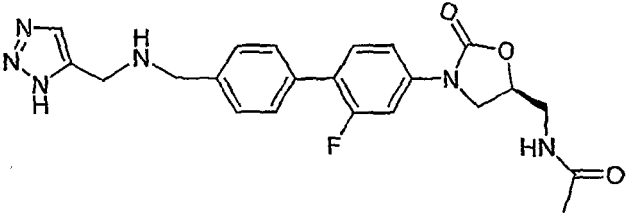
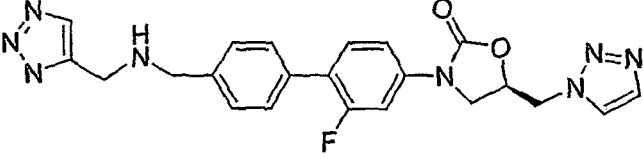
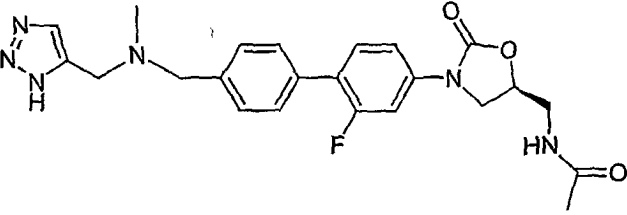
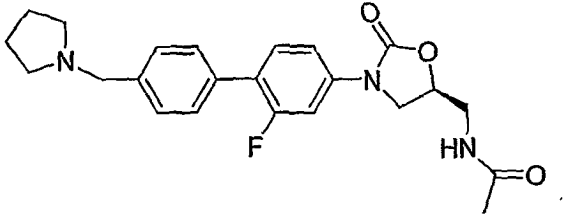
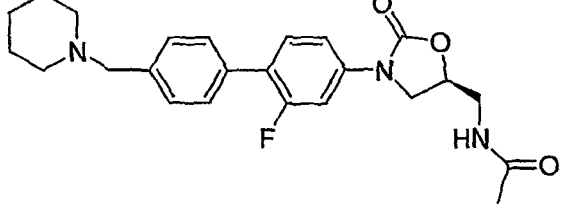
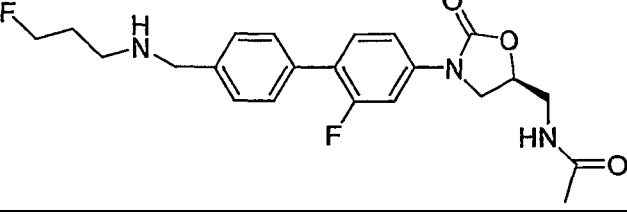
55 Los expertos en la técnica identifican directamente otras condiciones de reacción para las reacciones de acoplamiento de tipo Suzuki descritas en el presente documento, por ejemplo, haciendo referencia a Suzuki y Brown, Organic Synthesis Via Boranes Volume 3: Suzuki Coupling, (Aldrich, 2003).

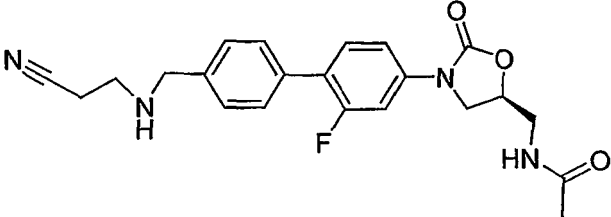
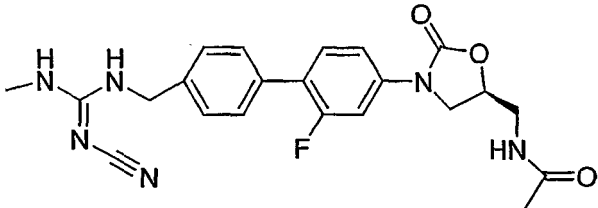
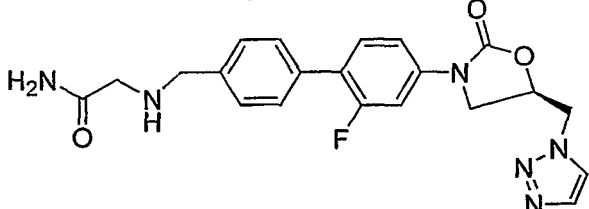
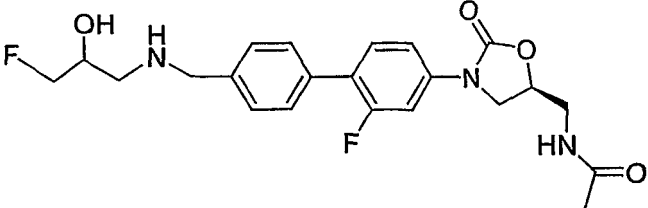
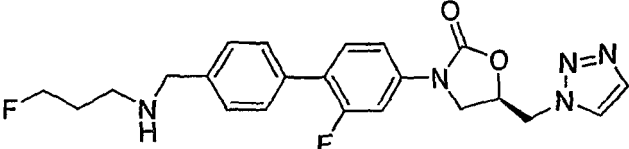
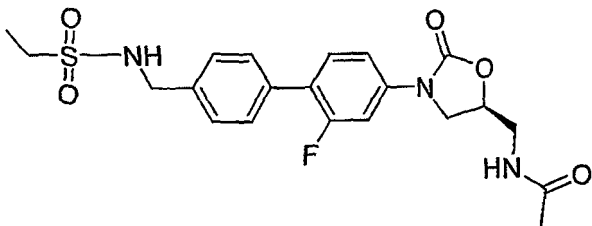
La tabla 1 incluye compuestos a modo de ejemplo que pueden sintetizarse según los procedimientos descritos en el presente documento.

5

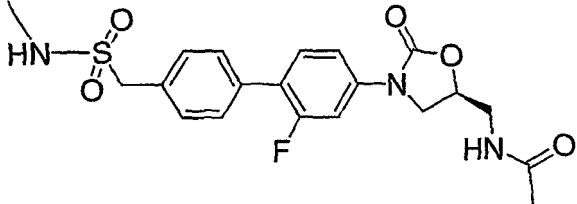
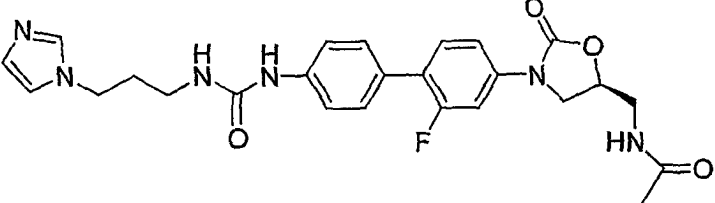
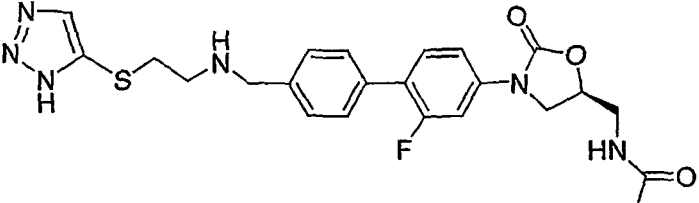
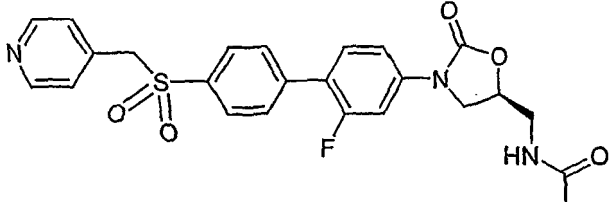
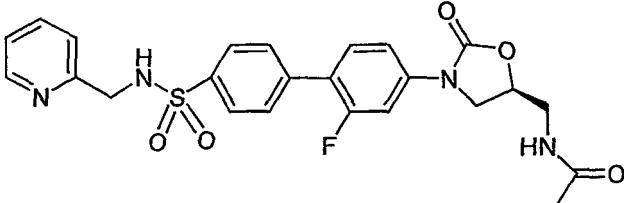
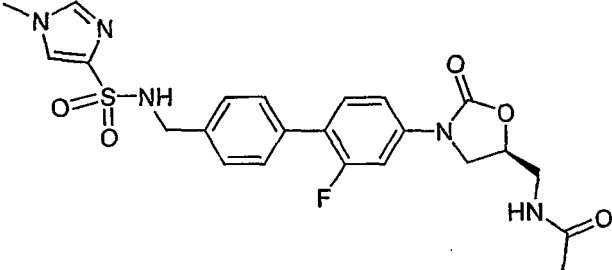
Tabla 1

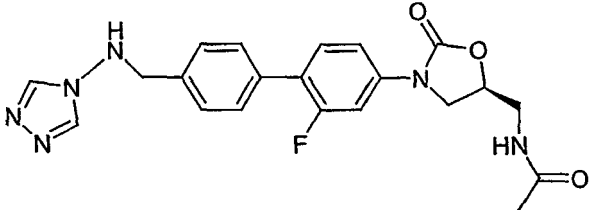
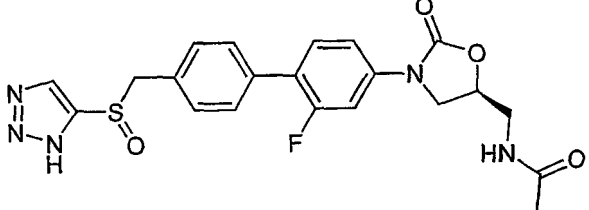
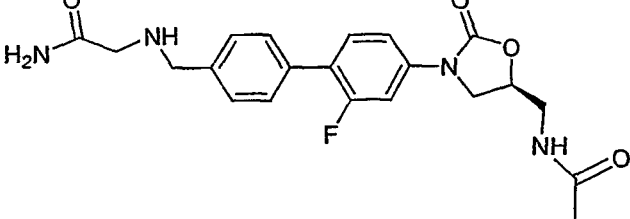
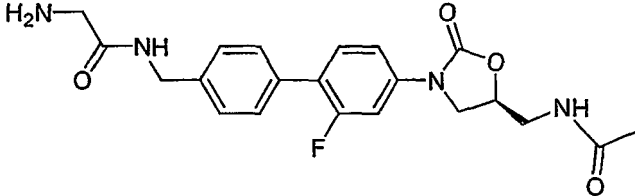
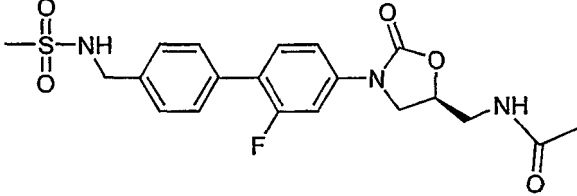
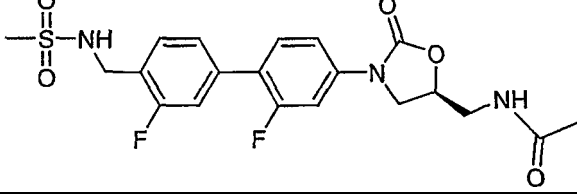
Número de compuesto	Estructura
1	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[[quinolin-4-ylmethyl]amino]methyl)biphenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
2	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[[1,2,3]tiadiazol-4-ilmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
3	
	(5S)-N-[3-[3-fluoro-4-(6-tetrazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
4	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
5	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[[isoxazol-4-ilmetil]-amino]-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida

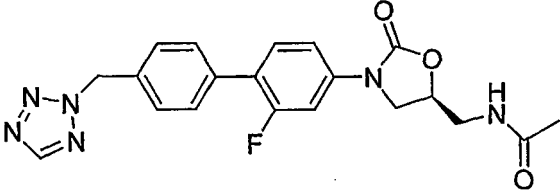
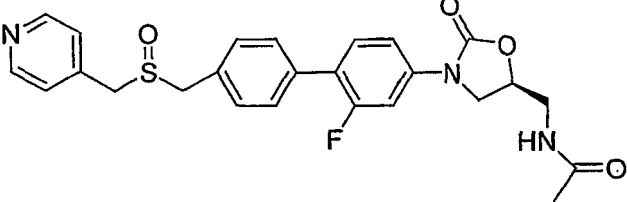
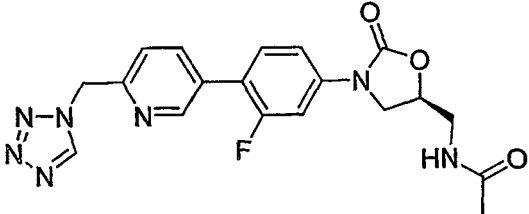
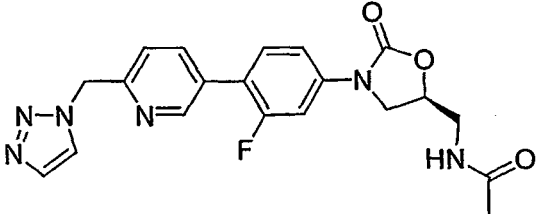
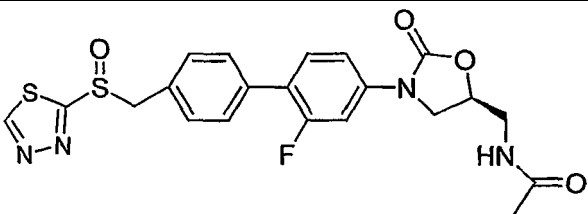
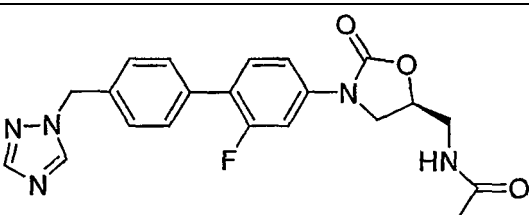
6	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)amino]methyl)biphenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
7	
	(5R)-3-(2-fluoro-4'-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ylmethyl)amino]methyl)biphenil-4-il)-5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona
8	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-{[metil-(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-amino]-metil]-biphenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
9	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-piperidin-1-ilmetil-biphenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
10	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-piperidin-1-ilmetil-biphenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
11	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[(3-fluoro-propilamino)-metil]-biphenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida

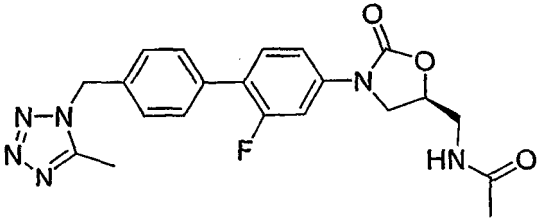
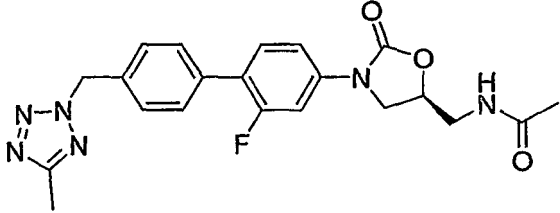
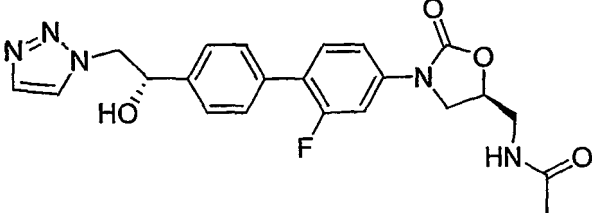
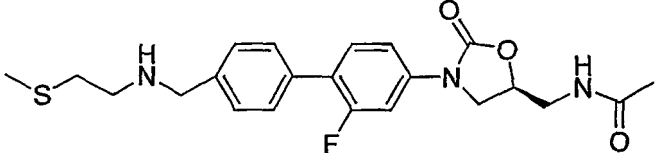
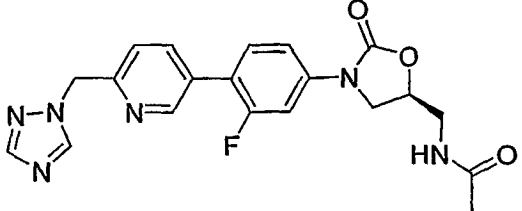
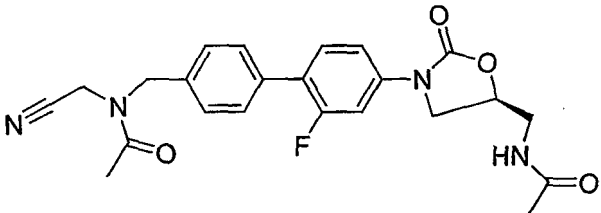
12	
	(5S)-N-(3-{4'-[(2-ciano-etilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
13	
	(5S)-N-(3-[4-(4-N-(N-metil-N'-ciano)guanilaminometil-fenil-4-il)-3-fluorofenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
14	
	(5R)-2-[[2'-fluoro-4'-(2-oxo-5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-3-il)-bifenil-4-ilmetil]-amino]-acetamida
15	
	(5S)-N-(3-{2-fluoro-4'-[(3-fluoro-2-hidroxi-propilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
16	
	(5R)-3-{2-fluoro-4'-[(3-fluoro-propilamino)-metil]-bifenil-4-il}-5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona
17	
	(5S)-N-(3-[4'-(etanosulfonilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida

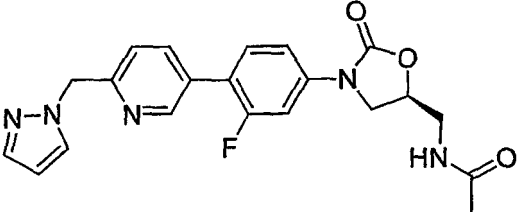
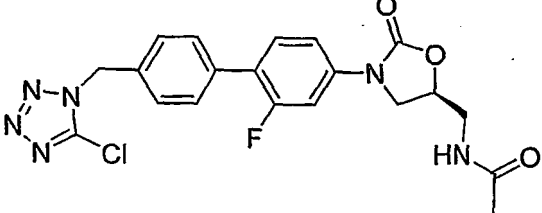
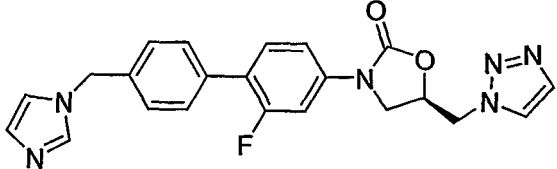
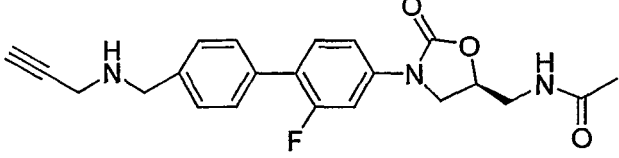
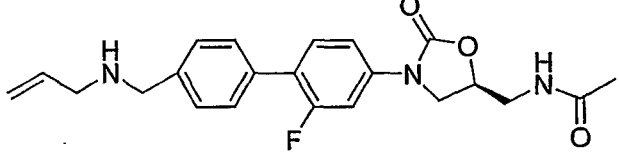
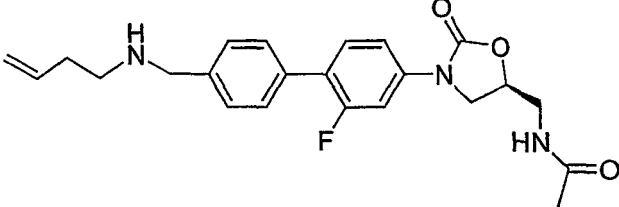
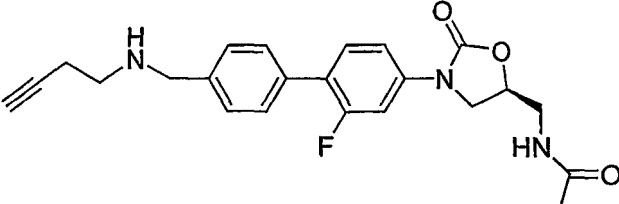


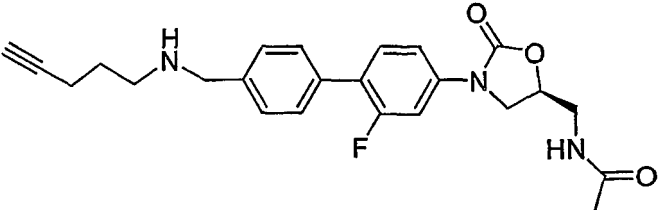
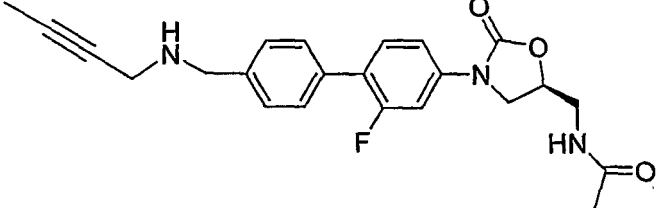
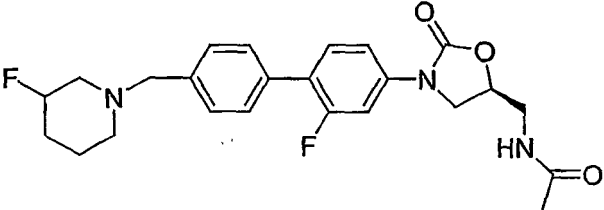
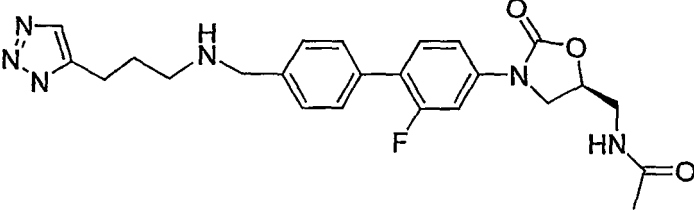
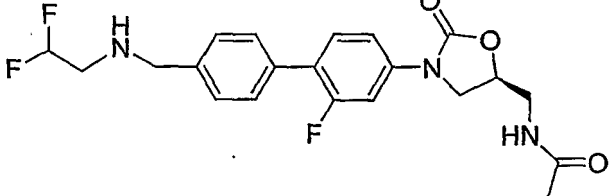
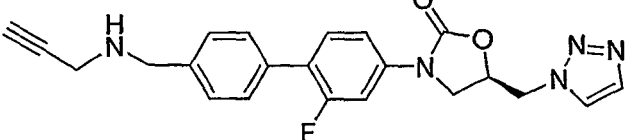
18	
19	
20	
21	
22	
23	
	<p>(5S)-N-(3-(2-fluoro-4'-((1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-metil)-biphenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida</p>

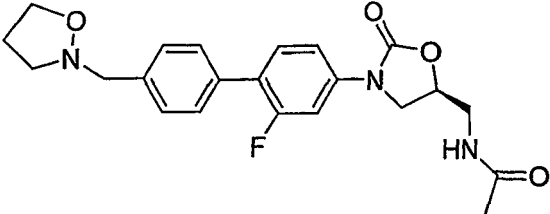
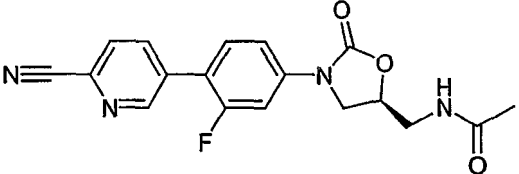
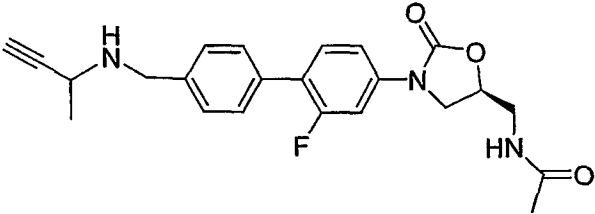
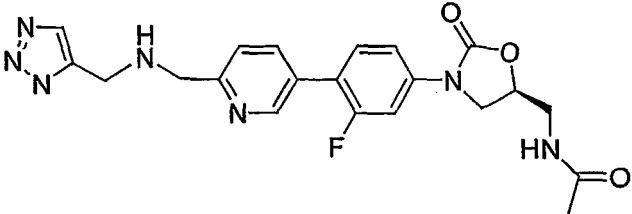
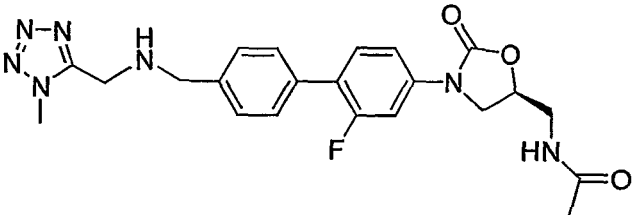
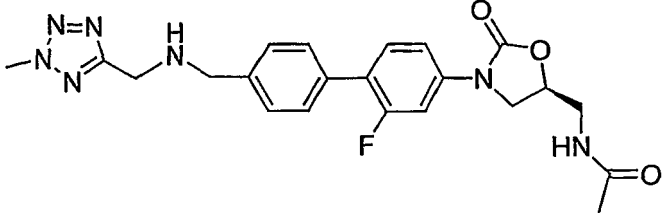
24	
	(5S)-N-(3-[2-fluoro-4'-([1,2,4]triazol-4-ilaminometil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
25	
	(5S)-N-(3-[2-fluoro-4'-(3H-[1,2,3]triazol-4-sulfonilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
26	
	(5S)-2-({4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-amino)-acetamida
27	
	(5S)-N-(4-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil)-2-amino-acetamida
28	
	(5S)-N-(3-[2-fluoro-4'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
29	
	(5S)-N-(3-[2,3'-difluoro-4'-(metanosulfonilamino-metil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida

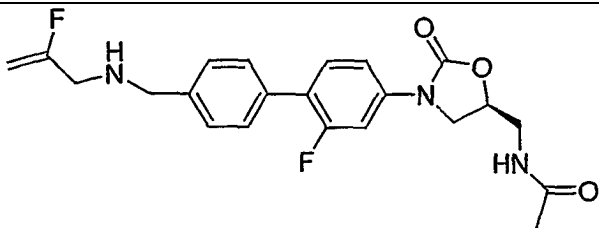
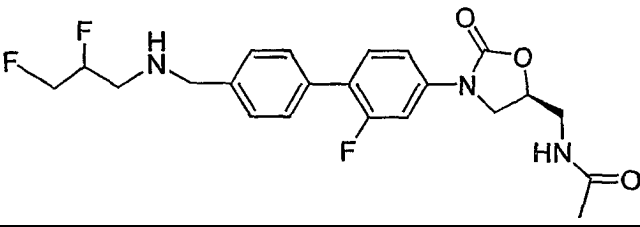
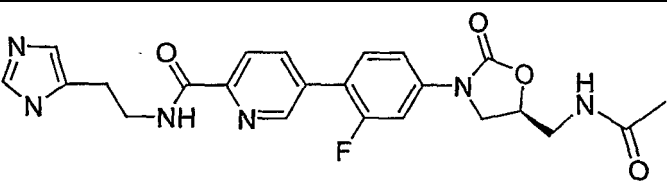
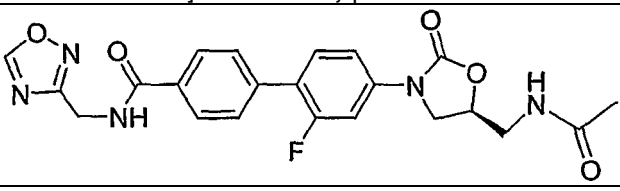
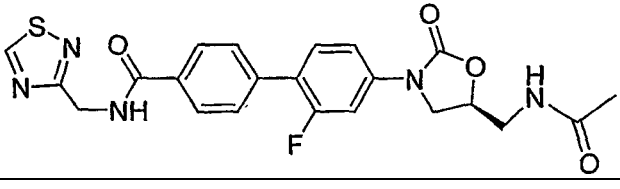
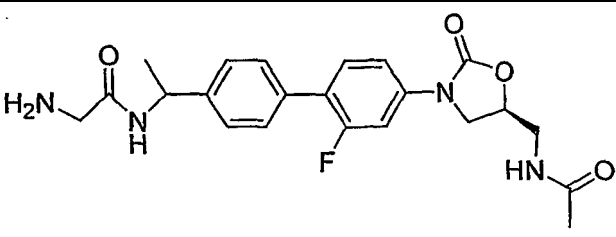
30	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-(1,2,3,4-tetrazol-2-ylmethyl)-biphenyl-4-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamida
31	
	(5S)-N-[3-[2-fluoro-4'-(piridin-4-ilmetanosulfinilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
32	
	(5S)-N-{3-[3-fluoro-4-(6-tetrazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida
33	
	(5S)-N-{3-[3-fluoro-4-(6-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}-acetamida
34	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-(1,3,4-tiadiazol-2-sulfinilmetil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
35	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-(1,2,4)triazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida

36	
	(5S)-N-(3-[2-fluoro-4'-(5-metil-tetrazol-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
37	
	(5S)-N-(3-[2-fluoro-4'-(5-metil-tetrazol-2-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
38	
	(S,S)-N-(3-[2-fluoro-4'-(1-hidroxi-2-[1,2,3]triazol-1-il-etil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
39	
	(5S)-N-(3-[2-fluoro-4'-[(2-metilsulfanil-etilamino)-metil]-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
40	
	(5S)-N-(3-[3-fluoro-4-(6-[1,2,4]triazol-1-ilmetil-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
41	
	(5S)-N-(3-[4'-[(acetil-cianometil-amino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida

42	
	(5S)-N-[3-[3-fluoro-4-(6-pirazol-1-ylmethyl)piridin-3-il]-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
43	
	(5S)-N-[3-[4'-(5-cloro-tetrazol-1-ilmetil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
44	
	(5R)3-(2-fluoro-4'-imidazol-1-ilmetil-bifenil-4-il)-5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona
45	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-prop-2-inilaminometil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
46	
	(5S)-N-[3-(4'-alilaminometil-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
47	
	(5S)-N-[3-(4'-but-3-enilaminometil-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
48	
	(5S)-N-[3-(4'-but-3-inilaminometil-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida

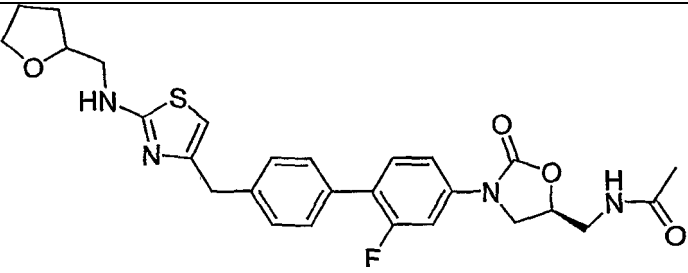
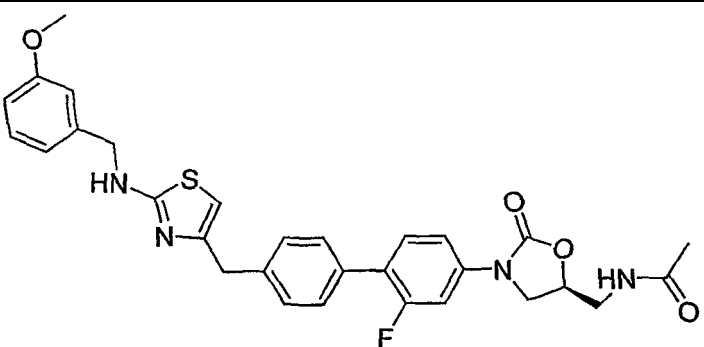
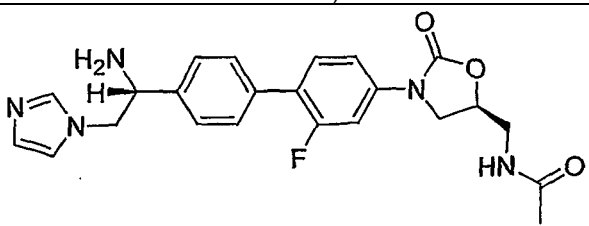
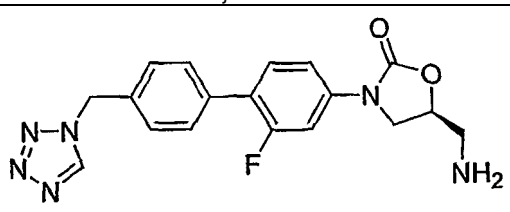
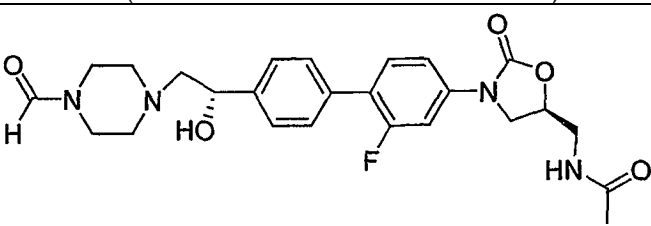
49	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-(pent-4-ynilaminometil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
50	
	(5S)-N-[3-(4'-(but-2-ilaminometil)-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
51	
	(5S)-N-[3-[2-fluoro-4'-(3-fluoro-piperidin-1-ilmetil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
52	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[[3-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)-propilamino]-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
53	
	(5S)-N-[3-(4'-[(2,2-difluoro-etilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
54	
	(5R)-3-(2-fluoro-4'-prop-2-ilaminometil-bifenil-4-il)-5-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-oxazolidin-2-ona

55	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-(isoxazolidin-2-ylmethyl)-biphenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
56	
	(5S)-N-[3-[4-(6-ciano-piridin-3-il)-3-fluoro-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
57	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[(1-metil-prop-2-inilamino)-metil]-biphenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
58	
	(5S)-N-[3-[3-fluoro-4-(6-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-amino]-metil)-piridin-3-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
59	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[(1-metil-1H-tetrazol-5-ilmetil)-amino]-metil)-biphenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida
60	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[(2-metil-2H-tetrazol-5-ilmetil)-amino]-metil)-biphenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida

61	
	(5S)-N-(3-{2-fluoro-4'-[(2-fluoro-alilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
62	
	(5S)-N-(3-{4'-[(2,3-difluoropropilamino)-metil]-2-fluoro-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
63	
	(5S)[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-amida del ácido 5-{4-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2-fluorofenil}-piridina-2-carboxílico
64	
	(5S)([1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-amida del ácido 4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluorobifenil-4-carboxílico
65	
	(5S)([1,2,4]tiadiazol-3-ilmetil)-amida del ácido 4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluorobifenil-4-carboxílico
66	
	(5S)-N-(1-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-etil)-2-amino-acetamida



67	
	(5S)-2-(1-(4'-(5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il)-2'-fluorobifenil-4-il)-etilamino)-acetamida
68	
	(5S)-N-(3-(2-fluoro-4'-(piridin-4-ilmetilsulfanil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
69	
	(5S)-N-(3-(2-fluoro-4'-(piridin-4-ilmetil)-sulfamoil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
70	
	(S,S)-N-(3-(2-fluoro-4'-(2-(3-fluoro-propilamino)-1-hidroxi-etil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
71	
	(5S)-N-(3-(2-fluoro-4'-(5-oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
72	
	(5S)-N-(3-(2-fluoro-4'-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetil)-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida

73	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[2-[(tetrahydro-furan-2-ylmethyl)-amino]-thiazol-4-ylmethyl]-bifenil-4-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamida
74	
	(5S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[2-(3-metoxi-bencilamino)-thiazol-4-ylmethyl]-bifenil-4-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamida
75	
	(S,S)-N-[3-[4'-(1-amino-2-imidazol-1-yl-ethyl)-2-fluoro-bifenil-4-yl]-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamida
76	
	(5S)-5-aminometil-3-(2-fluoro-4'-tetrazol-1-ylmethyl-bifenil-4-yl)-oxazolidin-2-ona
77	
	(S,S)-N-[3-(2-fluoro-4'-[2-(4-formil-piperazin-1-yl)-1-hidroxi-etil]-bifenil-4-yl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-acetamida

78	
	(R,S)-N-(3-(2-fluoro-4'-[1-(4-formil-piperazin-1-il)-2-hidroxi-etil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
79	
	(S,S)-N-(3-(2-fluoro-4'-[1-(2-hidroxi-2-imidazol-1-il-etil)-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
80	
	(5S)-2,2-difluoro-N-(3-(2-fluoro-4'-[(3-fluoro-propilamino)-metil]-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil)-acetamida
81	
	(5S)-2,2-difluoro-N-[3-(2-fluoro-4'-prop-2-ynilaminometil-bifenil-4-il)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida

5 Los compuestos a modo de ejemplo en la tabla 1 pueden sintetizarse mediante el procedimiento representado en el esquema A usando, por ejemplo, los ácidos arilborónicos y yoduros de arilo enumerados en la tabla 2, a continuación.

Esquema A

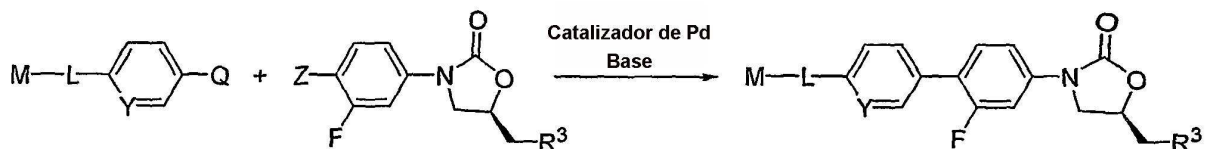
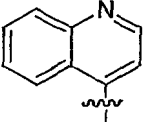
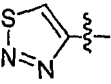
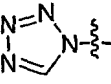
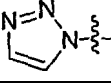
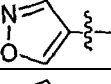
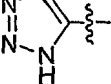
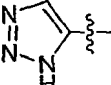
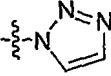
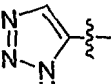
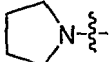
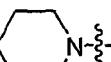
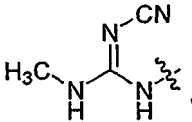
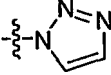
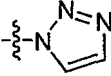
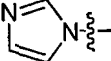
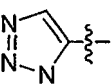
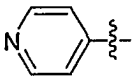
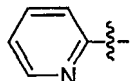
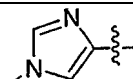
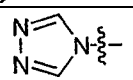
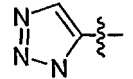
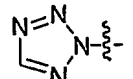
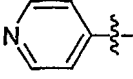
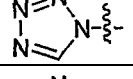
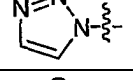
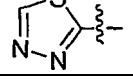
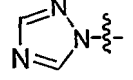
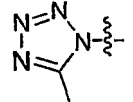
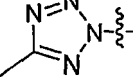
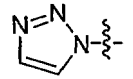
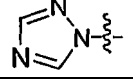
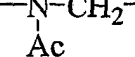
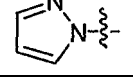
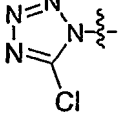
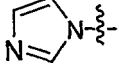
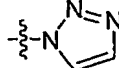
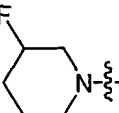
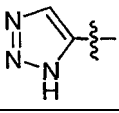
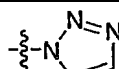
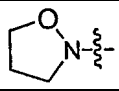
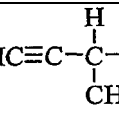
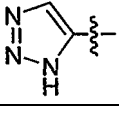
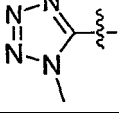
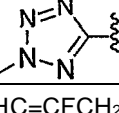
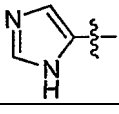
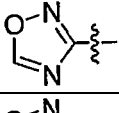
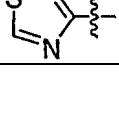
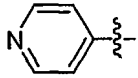
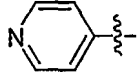
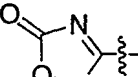
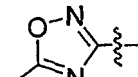
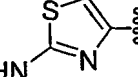
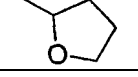
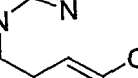
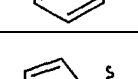
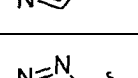

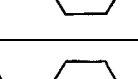


Tabla 2

M	L	Y	Q	Z	R <sup>3</sup>	Producto
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	1
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	2
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	3
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	4
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	5
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	6
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I		7
	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	8
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	9
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	10
FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	11
NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	12
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	13
H <sub>2</sub> NC(O)CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I		14
FCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	15
FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I		16
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	17
CH <sub>3</sub> -	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	18
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(O)NH- *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	19
	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	20

	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	21
	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	22
	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	23
	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	24
	-S(O)CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	25
H <sub>2</sub> NC(O)CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	26
H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C(O)-	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	27
CH <sub>3</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	28
CH <sub>3</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CF	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	29
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	30
	-CH <sub>2</sub> S(O)CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	31
	-CH <sub>2</sub> -	N	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	32
	-CH <sub>2</sub> -	N	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	33
	-S(O)CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	34
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	35
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	36
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	37
	-CH <sub>2</sub> CH(OH)-	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	38
CH <sub>3</sub> -	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	39
	-CH <sub>2</sub> -	N	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	40
NCCH <sub>2</sub> -		CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	41
	-CH <sub>2</sub> -	N	B(OH) <sub>2</sub>	I	NHAc	42

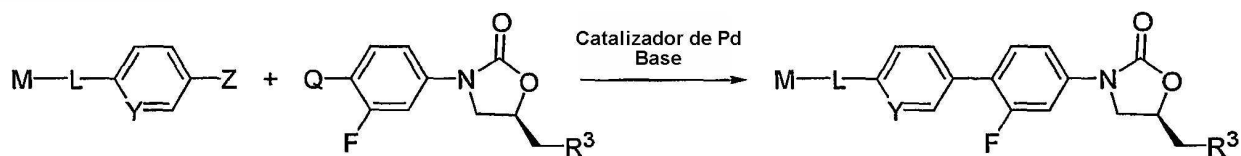
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	43
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I		44
HC≡CCH <sub>2</sub> -	NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	45
H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	46
H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	47
HC≡CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	48
HC≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	49
CH <sub>3</sub> C≡CCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	50
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	51
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	52
F <sub>2</sub> HCCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	53
HC≡CCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I		54
	-CH <sub>2</sub> -	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	55
NC-	(enlace)	N	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	56
	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	57
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	N	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	58
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	59
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	60
HC=CFCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	61
FH <sub>2</sub> CCHFCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	NHAc	62
	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHC(O)- *	N	B(OH) <sub>2</sub>	I	NHAc	63
	-CH <sub>2</sub> NHC(O)- *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	64
	-CH <sub>2</sub> NHC(O)- *	CH	B(OH) <sub>2</sub>	I	-NHAc	65

$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C(O)-}$	$\begin{array}{c} \text{---NH---CH---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} *$	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	66
$\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2\text{-}$	$\begin{array}{c} \text{---NH---CH---} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array} *$	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	67
	-CH <sub>2</sub> S-	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	68
	-CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> - *	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	69
$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$	-NHCH <sub>2</sub> CH(OH)- *	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	70
	-CH <sub>2</sub> -	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	71
	-CH <sub>2</sub> -	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	72
	-CH <sub>2</sub> -	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	73
	-CH <sub>2</sub> -	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	74
	$\begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH---} \\   \\ \text{NH}_2 \end{array} *$	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	75
	-CH <sub>2</sub> -	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NH <sub>2</sub>	76
	-CH <sub>2</sub> CH(OH)-	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	77
	$\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\   \\ \text{---CH---} \end{array}$	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	78
	-CH <sub>2</sub> CH(OH)-	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHAc	79
$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHC(O)CHF <sub>2</sub>	80
$\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{-}$	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	$\text{B(OH)}_2$	I	-NHC(O)CHF <sub>2</sub>	81

Los compuestos que contienen grupos L que tienen aminas libres (por ejemplo, compuestos derivados de los reactivos que tienen grupos L marcados con \* en la tabla 2) pueden sintetizarse alternativamente a partir de las aminas protegidas correspondientes (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>N(BOC)CH<sub>2</sub>- o -N(BOC)CH<sub>2</sub>-) seguido de la desprotección de la amina.

Alternativamente, los compuestos a modo de ejemplo en la tabla 1 pueden sintetizarse mediante el procedimiento descrito en el esquema B usando, por ejemplo, los ácidos arilborónicos y yoduros de arilo enumerados en la tabla 3, a continuación.

Esquema B

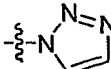
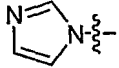
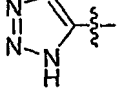
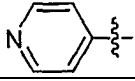
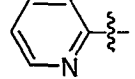
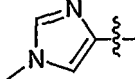
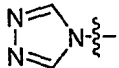
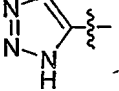
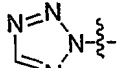
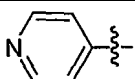
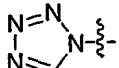
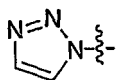
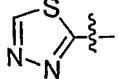
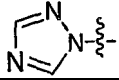
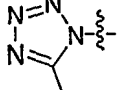
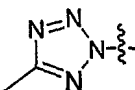


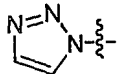
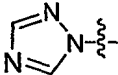

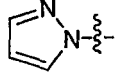
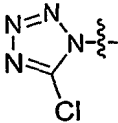
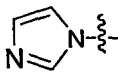
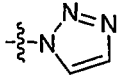
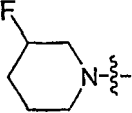
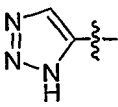
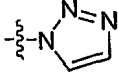
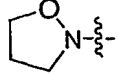
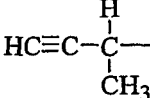
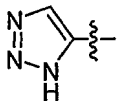
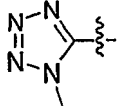
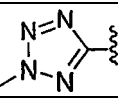
5

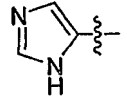
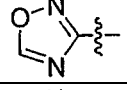
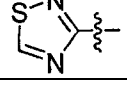
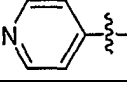
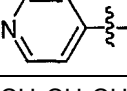
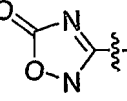
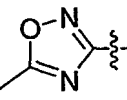
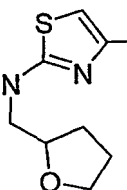
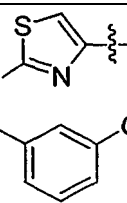
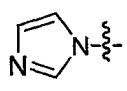
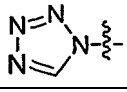
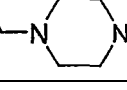
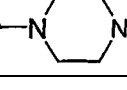
Tabla 3

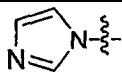
M	L	Y	Z	Q	R <sup>3</sup>	Producto
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	1
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	2
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	3
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	4
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	5
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	6
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>		7
	-CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	8
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	9
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	10
FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	11
NCCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	12
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	13
H <sub>2</sub> NC(O)CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>		14



FCH <sub>2</sub> CH(OH)CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>15</b>
FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>		<b>16</b>
CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>17</b>
CH <sub>3</sub> -	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>18</b>
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHC(O)NH- *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>19</b>
	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>20</b>
	-CH <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>21</b>
	CH <sub>2</sub> NHSO <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>22</b>
	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>23</b>
	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>24</b>
	-S(O)CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>25</b>
H <sub>2</sub> NC(O)CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>26</b>
H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> C(O)-	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>27</b>
CH <sub>3</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>28</b>
CH <sub>3</sub> -	-SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CF	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>29</b>
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	NHAc	<b>30</b>
	-CH <sub>2</sub> S(O)CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>31</b>
	-CH <sub>2</sub> -	N	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>32</b>
	-CH <sub>2</sub> -	N	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>33</b>
	-S(O)CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>34</b>
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>35</b>
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>36</b>
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>37</b>

	-CH <sub>2</sub> CH(OH)-	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>38</b>
CH <sub>3</sub> -	-SCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>39</b>
	-CH <sub>2</sub> -	N	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>40</b>
NCCH <sub>2</sub> -		CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>41</b>
	-CH <sub>2</sub> -	N	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>42</b>
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>43</b>
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>		<b>44</b>
HC≡CCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>45</b>
H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>46</b>
H <sub>2</sub> C=CHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>47</b>
HC≡CCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>48</b>
HC≡C(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>49</b>
CH <sub>3</sub> C≡CCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>50</b>
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>51</b>
	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>52</b>
F <sub>2</sub> HCCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>53</b>
HC≡CCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>		<b>54</b>
	-CH <sub>2</sub> -	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>55</b>
NC-	(enlace)	N	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>56</b>
	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>57</b>
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	N	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>58</b>
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>59</b>
	-CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>60</b>
HC=CFCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>61</b>

$\text{FH}_2\text{CCHFCH}_2-$	$-\text{NHCH}_2-$ *	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>62</b>
	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$ *	N	I	$\text{B(OH)}_2$	NHAc	<b>63</b>
	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$ *	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>64</b>
	$-\text{CH}_2\text{NHC(O)}-$ *	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>65</b>
$\text{H}_2\text{NCH}_2\text{C(O)}-$	$-\text{NH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$ *	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>66</b>
$\text{H}_2\text{NC(O)CH}_2-$	$-\text{NH}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-$ *	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>67</b>
	$-\text{CH}_2\text{S}-$	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>68</b>
	$-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$ *	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>69</b>
$\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$-\text{NHCH}_2\text{CH(OH)}-$ *	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>70</b>
	$-\text{CH}_2-$	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>71</b>
	$-\text{CH}_2-$	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>72</b>
	$-\text{CH}_2-$	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>73</b>
	$-\text{CH}_2-$	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>74</b>
	$-\text{CH}_2-\underset{\text{NH}_2}{\text{CH}}-$ *	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>75</b>
	$-\text{CH}_2-$	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NH}_2$	<b>76</b>
	$-\text{CH}_2\text{CH(OH)}-$	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>77</b>
	$-\underset{\text{CH}_2\text{OH}}{\text{CH}}-$	CH	I	$\text{B(OH)}_2$	$-\text{NHAc}$	<b>78</b>

	-CH <sub>2</sub> CH(OH)-	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHAc	<b>79</b>
FCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHC(O)CHF <sub>2</sub>	<b>80</b>
HC≡CCH <sub>2</sub> -	-NHCH <sub>2</sub> - *	CH	I	B(OH) <sub>2</sub>	-NHC(O)CHF <sub>2</sub>	<b>81</b>

5 Tal como se comentó anteriormente, los compuestos que contienen grupos L que tienen aminas libres (por ejemplo, compuestos derivados de los reactivos que tienen grupos L marcados con \* en la tabla 3) pueden sintetizarse alternativamente a partir de las aminas protegidas correspondientes (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>N(BOC)CH<sub>2</sub>- o -N(BOC)CH<sub>2</sub>-) seguido de la desprotección de la amina.

10 Además de los reactivos enumerados en las tablas 2 y 3, pueden usarse reactivos que contienen otros grupos Q (por ejemplo, ésteres borónicos, haluros borónicos u organoboranos) y/o reactivos que contienen otros grupos Z (por ejemplo, otros halógenos o sulfonatos) para sintetizar los compuestos a modo de ejemplo de la tabla 1 según los procedimientos de la invención.

### 3. Ejemplos

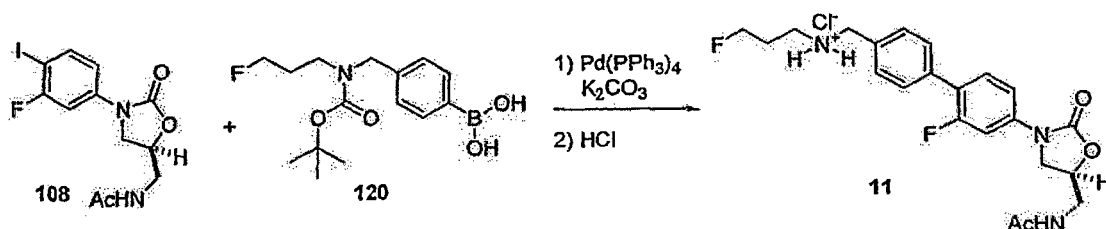
15 Las realizaciones de la presente divulgación se describen en los siguientes ejemplos.

20 Se obtuvieron espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) en un espectrómetro Bruker Avance 300 o Avance 500, o en algunos casos un espectrómetro GE-Nicolet 300. Los disolventes de reacción comunes eran o bien de calidad para cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) o bien de calidad para la *American Chemical Society* (ACS), y anhidros tal como se obtuvieron del fabricante a menos que se indique lo contrario. "Cromatografía" o "purificado mediante gel de sílice" se refieren a cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice (EM Merck, Silica Gel 60, 230-400 de malla) a menos que se indique lo contrario.

#### Ejemplo 1

25 El esquema 1 representa la síntesis del compuesto **11** a partir de yoduro de arilo **108** y ácido arilborónico **120**.

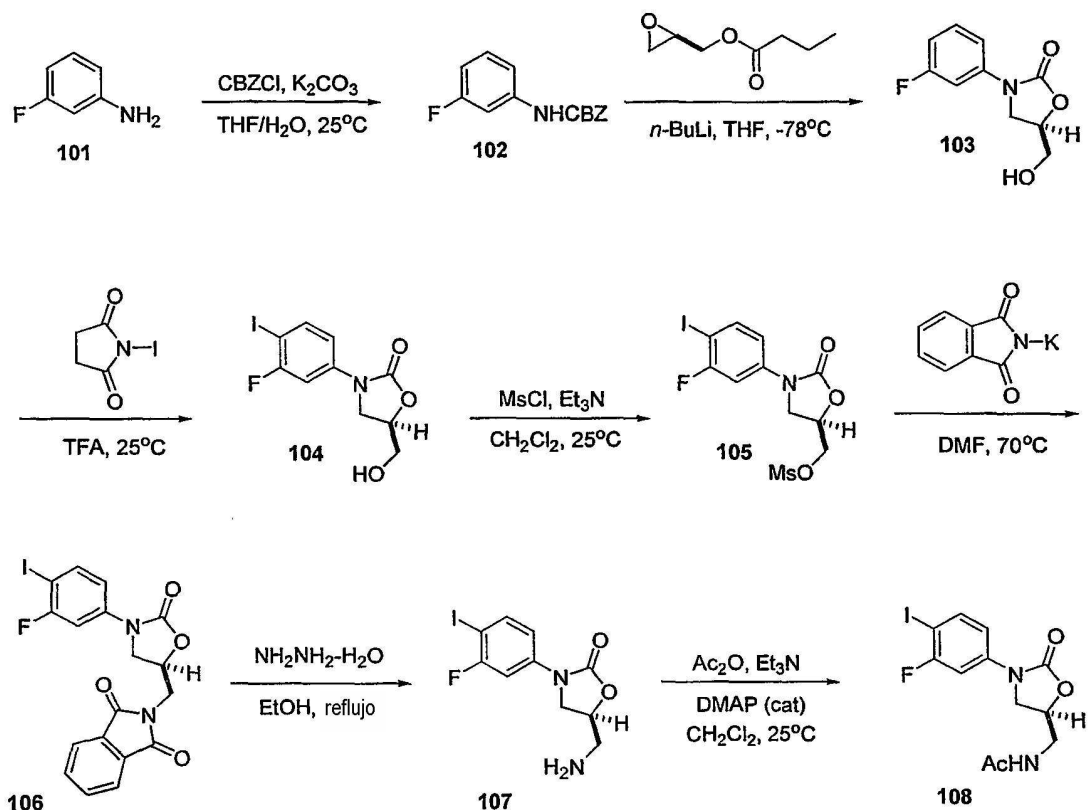
#### Esquema 1



#### 30 a. Síntesis de yoduro de arilo **108** - Método A

El esquema 2 representa la síntesis de yoduro de arilo **108** a partir de 3-fluoroanilina **101**.

## Esquema 2



Se trató una disolución de 3-fluoroanilina **101** (18,7 g, 168,3 mmol) en tetrahidrofurano (THF, 150 ml) con carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ , 46,45 g, 336,6 mmol, 2,0 eq) y H<sub>2</sub>O (150 ml) antes de añadirse gota a gota una disolución de cloruro de bencilo (CBZCl, 31,58 g, 185,1 mmol, 26,1 ml, 1,1 eq) en THF (50 ml) a la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando la CCF demostró que se completó la reacción, se trató la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O (100 ml) y acetato de etilo (EtOAc, 100 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (NaCl, 100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio (MgSO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. Se secó adicionalmente el residuo a vacío para proporcionar el éster bencilo del ácido (3-fluorofenil)-carbámico **102** deseado (39,2 g, rendimiento del 95%) como un aceite de color amarillo pálido. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,23 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 6,75-6,82 (m, 2H), 7,05 (dd, 1H, J= 1,4, 8,2 Hz), 7,22-7,45 (m, 6H). C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>2</sub>, CL-EM (EI) *m/e* 246 (M<sup>+</sup> + H).

Se enfrió una disolución de amina **102** (39,2 g, 160,0 mmol) en THF anhidro (300 ml) hasta -78°C en un baño de hielo seco/acetona antes de añadirse gota a gota una disolución de *n*-butil-litio (*n*-BuLi, disolución 2,5 M en hexano, 70,4 ml, 176 mmol, 1,1 eq) bajo N<sub>2</sub>. Se agitó posteriormente la mezcla de reacción resultante a -78°C durante 1 h antes de añadirse gota a gota una disolución de butirato de (R)-(-)-glicidilo (25,37 g, 24,6 ml, 176 mmol, 1,1 eq) en THF anhidro (100 ml) a la mezcla de reacción a -78°C bajo N<sub>2</sub>. Se agitó la mezcla de reacción resultante a -78°C durante 30 min antes de calentarse gradualmente hasta temperatura ambiente durante 12 h bajo N<sub>2</sub>. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O (200 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h antes de añadirse EtOAc (200 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Cuando se evaporó la mayor parte del disolvente, precipitaron cristales blancos a partir de la disolución concentrada. Luego se trató el residuo con EtOAc al 20%/hexano (100 ml) y se agitó la suspensión espesa resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Se recogieron los sólidos mediante filtración y se lavaron con EtOAc al 20%/hexano (2 x 50 ml) para proporcionar la (5R)-(3-(3-fluoro-fenil)-5-hidroximetiloxazolidin-2-ona **103** deseada (24,4 g, rendimiento del 72,3%) como cristales blancos. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3,34-3,72 (m, 2H), 3,83 (dd, 1H, J= 6,2, 9,0 Hz), 4,09 (t, 1H, J= 12,0 Hz), 4,68-4,75 (m, 1H), 5,23 (t, 1H, J= 5,6 Hz, OH), 6,96 (m, 1H), 7,32-7,56 (m, 3H). C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>3</sub>, CL-EM (EI) *m/e* 212 (M<sup>+</sup> + H).

Se trató una disolución de alcohol **103** (10,74 g, 50,9 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA, 50 ml) con N-

yodosuccinimida (12,03 g, 53,45 mmol, 1,05 eq) a 25°C y se agitó durante 2 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Luego se trató el residuo con H<sub>2</sub>O (100 ml) y EtOAc al 20%/hexano (100 ml) a 25°C y se agitó la mezcla resultante a 25°C durante 30 min antes de enfriarse hasta 0-5°C durante 2 h. Se recogieron los sólidos blancos mediante filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 25 ml) y EtOAc al 20%/hexano (2 x 25 ml) y se secaron a vacío para proporcionar la (5R)-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-5-hidroximetil-oxazolidin-2-ona **104** deseada (15,1 g, rendimiento del 88%) como un polvo de color hueso. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3,58 (dd, 1H, J= 4,2, 12,6 Hz), 3,67 (dd, 1H, J= 3,0, 12,6 Hz), 3,67 (dd, 1H, J= 6,3, 9,0 Hz), 4,07 (t, 1H, J= 9,0 Hz), 4,72 (m, 1H), 5,21 (s a, 1H, OH), 7,22 (dd, 1H, J=2,4, 8,4 Hz), 7,58 (dd, 1H, J= 2,4, 11,1 Hz), 7,81 (dd, 1H, J= 7,8, 8,7 Hz). C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>FINO<sub>3</sub>, CL-EM (EI) *m/e* 338 (M<sup>+</sup> + H).

Se trató una disolución de yodo-alcohol **104** (25,2 g, 74,8 mmol) en cloruro de metileno (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 150 ml) con trietilamina (TEA, 15,15 g, 20,9 ml, 150 mmol, 2,0 eq) a 25°C y se enfrió la mezcla resultante hasta 0-5°C antes de introducirse gota a gota cloruro de metanosulfonilo (MsCl, 10,28 g, 6,95 ml, 89,7 mmol, 1,2 eq) en la mezcla de reacción a 0-5°C bajo N<sub>2</sub>. Se agitó posteriormente la mezcla de reacción resultante a 0-5°C durante 1 h bajo N<sub>2</sub>. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O (100 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se secó adicionalmente el residuo a vacío para proporcionar el (5R)-éster 3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metanosulfónico **105** deseado (30,71 g, rendimiento del 98,9%) como un polvo de color hueso. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>FINO<sub>5</sub>S, CL-EM (EI) *m/e* 416 (M<sup>+</sup> + H).

Se trató una disolución de mesilato **105** (26,38 g, 63,57 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (DMF, 120 ml) con ftalimida de potasio sólida (12,95 g, 70,0 mmol, 1,1 eq) a 25°C y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 70°C durante 2 h. Cuando la CCF y la HPLC mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de extinguirse con H<sub>2</sub>O (400 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 min antes de enfriarse a 0-5°C durante 1 h. Se recogió el precipitado blanco mediante filtración, se lavó con agua (3 x 100 ml) y se secó a vacío para proporcionar la (5R)-2-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-iso-indol-1,3-diona **106** deseada (27,85 g, 94%) como un polvo de color hueso. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>FIN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CL-EM (EI) *m/e* 467 (M<sup>+</sup> + H).

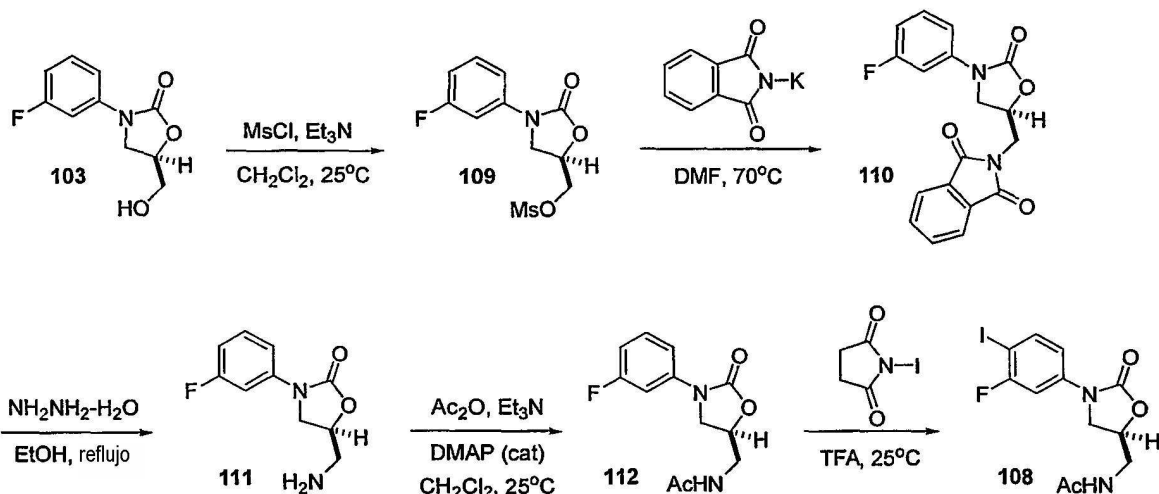
Se trató una disolución de ftalimida **106** (23,3 g, 50,0 mmol) en etanol (EtOH, 150 ml) con hidrazina monohidratada (12,52 g, 12,1 ml, 250 mmol, 5,0 eq) a 25°C y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta reflujo durante 2 h. Se formó un precipitado blanco a medida que la mezcla de reacción se sometía a reflujo. Cuando la CCF y la HPLC mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de extinguirse con H<sub>2</sub>O (100 ml). Entonces se extrajo la disolución acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 200 ml), y se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se secó adicionalmente el residuo a vacío para proporcionar la (5S)-5-aminometil-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-oxazolidin-2-ona **107** deseada (16,0 g, rendimiento del 95,2%) como un polvo blanco. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>FIN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CL-EM (EI) *m/e* 337 (M<sup>+</sup>+H).

Se trató una suspensión de amina **107** (16,0 g, 47.6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) con TEA (9,62 g, 13,2 ml, 95,2 mmol, 2,0 eq) a 25°C y se enfrió la mezcla de reacción resultante hasta 0-5°C antes de tratarse con anhídrido acético (AC<sub>2</sub>O, 7,29 g, 6,75 ml, 71,4 mmol, 1,5 eq) y 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP, 58 mg, 0,5 mmol, 0,01 eq) a 0-5°C bajo N<sub>2</sub>. Se agitó posteriormente la mezcla de reacción resultante a 0-5°C durante 2 h. Cuando la CCF y la HPLC mostraron que se completó la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O (100 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se secó adicionalmente el residuo a vacío para proporcionar la (5S)-N-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida **108** deseada (17,36 g, rendimiento del 96,5%) como un polvo blanco. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,63 (s, 3H, NHCOCH<sub>3</sub>), 3,25 (t, 2H, J= 5,4 Hz), 3,56 (dd, 1H, J= 6,4, 9,2 Hz), 3,95 (t, 1H, J= 9,1 Hz), 4,58 (m, 1H), 5,16 (t, 1H, J= 5,7 Hz, OH), 7,02 (dd, 1H, J= 2,4, 8,2 Hz), 7,38 (dd, 1H, J= 2,4, 10,8 Hz), 7,66 (t, 1H, J= 7,5, 8,4 Hz), 8,08 (t, 1H, J= 5,8 Hz, NHCOCH<sub>3</sub>). C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>FIN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CL-EM (EI) *m/e* 379 (M<sup>+</sup> + H).

#### b. Síntesis de yoduro de arilo **108** - Método B

El esquema 3 representa una síntesis alternativa de yoduro de arilo **108** a partir de alcohol **103**.

Esquema 3



Se trató una disolución de alcohol **103** (6,33 g, 30,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml) con TEA (6,07 g, 8,36 ml, 60 mmol, 2,0 eq) a 25°C y se enfrió la mezcla resultante hasta 0-5°C antes de introducirse gota a gota MsCl (3,78 g, 2,55 ml, 33,0 mmol, 1,1 eq) en la mezcla de reacción a 0-5°C bajo N<sub>2</sub>. Se agitó posteriormente la mezcla de reacción resultante a 0-5°C durante 1 h bajo N<sub>2</sub>. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O (40 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 40 ml) y NaCl acuoso saturado (40 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se secó adicionalmente el residuo a vacío para proporcionar el (5R)-éster 3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetílico del ácido metanosulfónico **109** deseado (7,69 g, rendimiento del 88,7%) como un polvo de color hueso. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, CL-EM (EI) *m/e* 290 (M<sup>+</sup> + H).

Se trató una disolución de mesilato **109** (2,89 g, 10,0 mmol) en DMF anhidro (20 ml) con ftalimida de potasio sólida (2,22 g, 70,0 mmol, 1,2 eq) a 25°C y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 70°C durante 4 h. Cuando la CCF y la HPLC mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de extinguirse con H<sub>2</sub>O (60 ml). Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 10 min antes de enfriarse hasta 0-5°C durante 1 h. Se recogió el precipitado blanco mediante filtración, se lavó con agua (2 x 40 ml) y se secó a vacío para proporcionar la (6R)-2-[3-(3-fluoro-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-isoindol-1,3-diona **110** deseada (3,12 g, rendimiento del 91,8%) como un polvo de color hueso. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, CL-EM (EI) *m/e* 341 (M<sup>+</sup> + H).

Se trató una disolución de ftalimida **110** (3,0 g, 8,82 mmol) en etanol (EtOH, 30 ml) con hidrazina monohidratada (2,20 g, 2,2 ml, 44,12 mmol, 5,0 eq) a 25°C y se calentó la mezcla de reacción resultante hasta reflujo durante 2 h. Se formaron precipitados blancos a medida que la mezcla de reacción se sometió a reflujo. Cuando la CCF y la HPLC mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de extinguirse con H<sub>2</sub>O (20 ml). Entonces se extrajo la disolución acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 ml), y se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se secó adicionalmente el residuo a vacío para proporcionar la (5S)-5-aminometil-3-(3-fluoro-fenil)-oxazolidin-2-ona **111** deseada (1,79 g, rendimiento del 96,6%) como un polvo blanco. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, CL-EM (EI) *m/e* 211 (M<sup>+</sup> + H).

Se trató una suspensión de amina **111** (2,60 g, 12,38 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml) con TEA (2,50 g, 3,4 ml, 24,76 mmol, 2,0 eq) a 25°C y se enfrió la mezcla de reacción resultante hasta 0-5°C antes de tratarse con anhídrido acético (Ac<sub>2</sub>O, 1,90 g, 1,75 ml, 18,75 mmol, 1,5 eq) y DMAP (15 mg, 0,12 mmol, 0,01 eq) a 0-5°C bajo N<sub>2</sub>. Se agitó posteriormente la mezcla de reacción resultante a 0-5°C durante 2 h. Cuando la CCF y la HPLC mostraron que se completó la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O (20 ml). Se separaron las dos fases y luego se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se secó adicionalmente el residuo a vacío para proporcionar la (5S)-N-[3-(3-fluoro-4-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida **112** deseada (2,93 g, rendimiento del 94%) como un polvo blanco. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, CL-EM (EI) *m/e* 253 (M<sup>+</sup> + H).

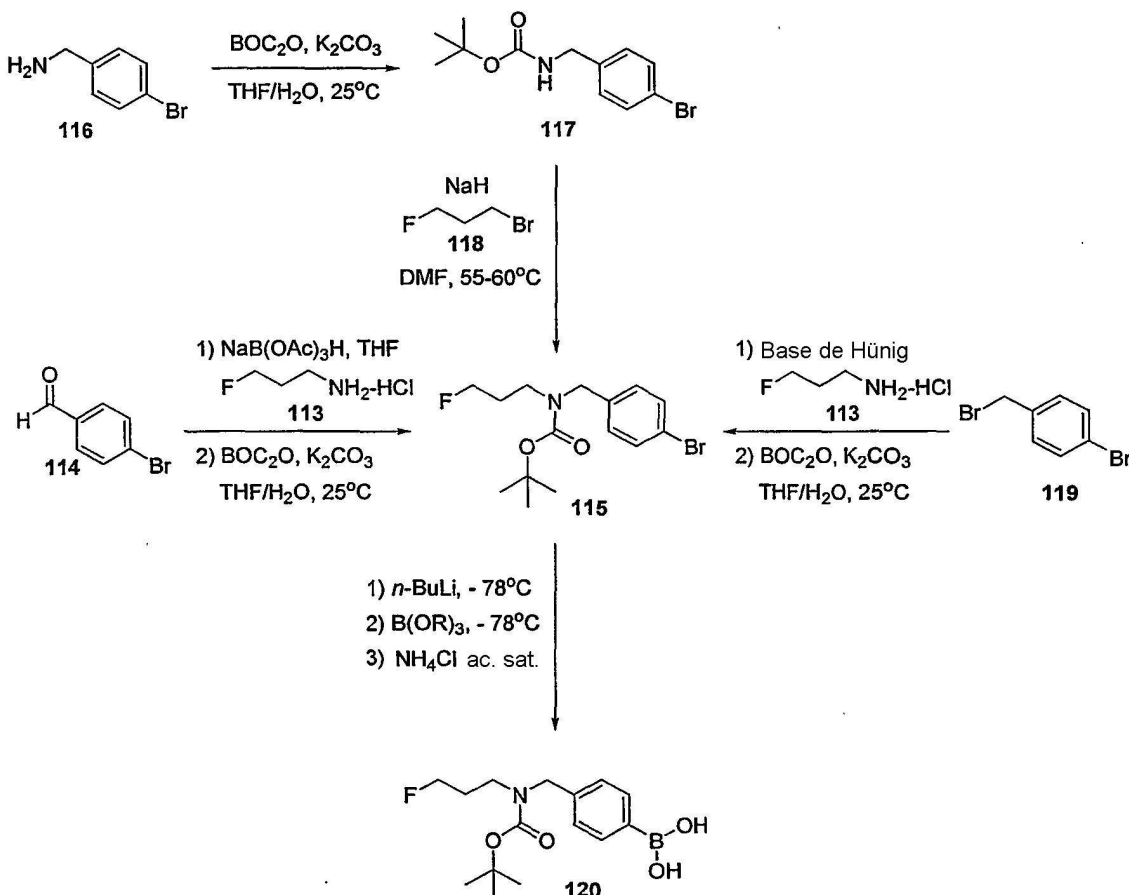
Se trató una disolución de acetamida **112** (2,3 g, 9,1 mmol) en TFA (20 ml) con N-yodosuccinimida (2,3 g, 10,0 mmol, 1,1 eq) a 25°C y se agitó la mezcla de reacción resultante a 25°C durante 2 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío. Se trató el residuo con H<sub>2</sub>O (20 ml) y EtOAc al 20%/hexano (20 ml) a 25°C y se agitó la mezcla resultante a 25°C durante 30 min antes

de enfriarse hasta 0-5°C durante 2 h. Se recogieron los sólidos blancos mediante filtración, se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml) y EtOAc al 20%/hexano (2 x 20 ml) y se secaron a vacío para proporcionar la (5S)-N-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida **108** deseada (3,34 g, rendimiento del 96,8%) como un polvo de color hueso. Se encontró que este producto es idéntico al material obtenido a partir del método A y se usó directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

### c. Síntesis de ácido arilborónico **120**

El esquema 4 describe tres rutas de síntesis para obtener ácido arilborónico **120**.

Esquema 4



### i. Síntesis de amina **113**

Se trató una disolución de 3-fluoro-propan-1-ol (31,2 g, 400 mmol) en 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con cloruro de metanosulfonilo (55 g, 38 ml, 480 mmol, 1,2 eq) a 0°C. Se calentó gradualmente la mezcla de reacción resultante hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1-2 horas. Cuando la <sup>1</sup>H-RMN mostró que se completó la reacción, se trató la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O (100 ml) y se separaron las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O (3 x 100 ml) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el éster 3-fluoro-propílico del ácido metanosulfónico deseado (57,2 g, rendimiento del 91%) como un aceite amarillo.

Se trató una disolución del éster 3-fluoro-propílico del ácido metanosulfónico (34,5 g, 221 mmol) en 250 ml de DMF anhidro con ftalimida de potasio sólida (49 g, 265 mmol, 1,2 eq) a 25°C. Se calentó la suspensión resultante hasta 70-80°C durante 2 horas. Cuando la <sup>1</sup>H-RMN mostró que se completó la reacción, se trató la mezcla de reacción con H<sub>2</sub>O (200 ml). Se extrajo la disolución acuosa con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con H<sub>2</sub>O (3 x 100 ml) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar la 2-(3-fluoro-propil)-isoindol-1,3-diona deseada (45,4 g, 45,5 g teóricos, rendimiento del 99,7%) como un polvo blanco.

Se trató una suspensión de 2-(3-fluoro-propil)-isoindol-1,3-diona (45,4 g, 221 mmol) en 400 ml de etanol acuoso al 95% con hidrazina monohidratada (11,3 g, 11,1 ml, 223 mmol, 1,0 eq). Se sometió la disolución a reflujo durante tres horas. Cuando la <sup>1</sup>H-RMN mostró que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura



ambiente antes de tratarse con HCl acuoso concentrado (250 ml) a pH 1-2. Se recogió el precipitado de ftalhidrazida blanco mediante filtración y se lavó con etanol acuoso al 95% (4 x 100 ml). Luego se concentraron los filtrados combinados hasta aproximadamente 100 ml antes de añadirse 250 ml de H<sub>2</sub>O. Se retiró el material insoluble mediante filtración y se concentraron los filtrados hasta sequedad a vacío. Se recrystalizaron los filtrados en etanol/dietil éter y se secaron a vacío para proporcionar la sal de monoclóhidrato de 3-fluoro-propilamina **113** deseada (20,83 g, rendimiento del 83,8%) como cristales blancos. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) δ 1,89-2,07 (m, 2H), 2,52-2,90 (m, 2H), 4,47 (t, 1H, J= 5,8 Hz), 4,63 (t, 1H, J= 5,8 Hz), 8,19 (s, 3H).

## 10 ii. Síntesis de bromuro 115

### Método A

15 A una disolución de amina **113** (6,0 g, 52,8 mmol, 1,16 eq) en DMF (200 ml) se le añadió 4-bromobenzaldehído **114** (8,50 g, 45,5 mmol) a temperatura ambiente. Luego se trató la mezcla de reacción resultante con triacetoxiborohidruro de sodio (NaB(OAc)<sub>3</sub>H, 16,10 g, 72,0 mmol, 1,6 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con agua (100 ml). Se trató la mezcla acuosa resultante con carbonato de sodio sólido (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 99,64 g, 91,0 mmol, 2,0 eq) y dicarbonato de di-terc-butilo (BOC<sub>2</sub>O, 12,9 g, 59,1 mmol, 1,3 eq) a temperatura ambiente. Luego se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 h antes de extinguirse con agua (100 ml). Luego se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 x 60 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con HCl acuoso 0,5 M (100 ml) y agua (3 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron a vacío. Luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc al 3-4%/hexano) para proporcionar el éster terc-butílico del ácido (4-bromo-bencil)-(3-fluoro-propil)-carbámico **115** deseado (11,38 g, rendimiento del 72%) como un aceite incoloro. C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrFNO<sub>2</sub>, HPLC/EM (ESI) *m/e* 347 (N<sup>+</sup>+H).

### Método B

30 Se trató una disolución de clorhidrato de 4-bromobencilamina **116** (2,225 g, 10,0 mmol) y carbonato de potasio (2,07 g, 15,0 mmol, 1,5 eq) en THF (20 ml) y agua (5 ml) con BOC<sub>2</sub>O (2,40 g, 11,0 mmol, 1,1 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se trató la mezcla de reacción con agua (10 ml) y EtOAc (40 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se secó adicionalmente el residuo a vacío para proporcionar el éster terc-butílico del ácido (4-bromo-bencil)-carbámico **117** deseado (2,60 g, rendimiento del 90,9%) como un aceite incoloro.

40 A una disolución de **117** (286 mg, 1,0 mmol) en DMF anhidro (3,0 ml) se le añadió hidruro de sodio (NaH, dispersión en aceite al 60%, 48,0 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min antes de añadir 1-bromo-3-fluoropropano **118** (170 mg, 1,2 mmol, 1,2 eq). Posteriormente se calentó la mezcla de reacción hasta 50-60°C y se agitó durante 24 horas. Luego se extinguió la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo la disolución acuosa resultante con EtOAc (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (10 ml) y NaCl acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (gradiente de elución de EtOAc al 10-15%/hexano) para proporcionar el éster terc-butílico del ácido (4-bromo-bencil)-(3-fluoro-propil)-carbámico **115** deseado (158 mg, rendimiento del 46%) como un aceite incoloro.

### Método C

50 Se trató una disolución de 4-bromobencilbromuro **119** (0,30 g, 1,20 mmol) y amina **113** (0,272 g, 2,40 mmol, 2,0 eq) en DMF anhidro (8,0 ml) con diisopropiletilamina (2 ml de base de Hünig) a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción resultante hasta 60°C durante 24 h. Cuando la CCF y la HPLC mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta 25°C antes de tratarse con agua (8,0 ml). Luego se trató la disolución acuosa resultante con bicarbonato de sodio sólido (NaHCO<sub>3</sub>, 0,30 g, 3,60 mmol, 3,0 eq) y BOC<sub>2</sub>O (0,524 g, 2,40 mmol, 2,0 eq) a 25°C y se agitó durante 24 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se trató la mezcla de reacción con agua (20 ml) y EtOAc, 20 ml. Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (4 x 10 ml) y NaCl acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc al 3%/hexanos) para proporcionar el éster terc-butílico del ácido (4-bromo-bencil)-(3-fluoro-propil)-carbámico **115** deseado (0,24 g, rendimiento del 57,8%) como un aceite incoloro.

## iii. Síntesis de ácido borónico 120

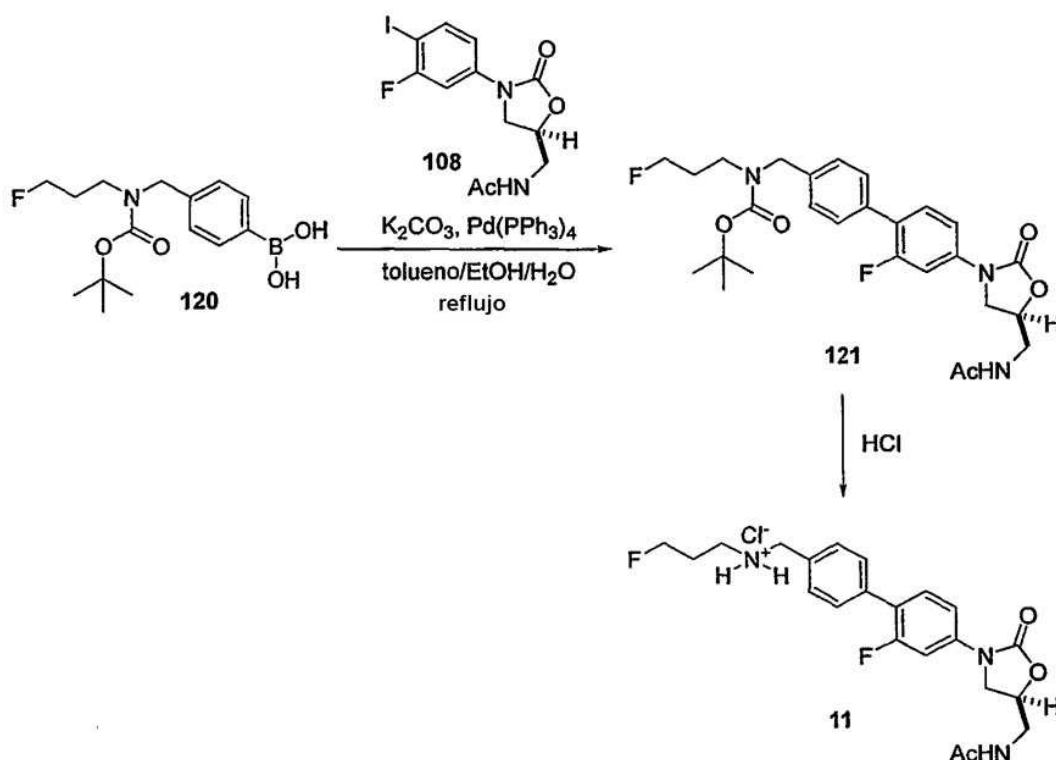
65 A una disolución de bromuro **115** (3,0 g, 8,7 mmol) en THF anhidro (30 ml) se le añadió a -78°C una disolución 2,5 M de n-BuLi en hexano (3,64 ml, 9,1 mmol, 1,05 eq). Se agitó la mezcla de reacción resultante a -78°C durante 1 h antes de que se añadiera gota a gota borato de trimetilo (B(OMe)<sub>3</sub>, 1,2 ml, 10,4 mmol, 1,2 eq). Se agitó la mezcla de

reacción resultante a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 0,5 h antes de calentarse gradualmente hasta temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla de reacción en agua (60 ml) y se trató la disolución acuosa con HCl acuoso 1,0 N hasta pH 4,0. Luego se extrajo la mezcla acuosa con EtOAc (4 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con NaCl acuoso saturado (30 ml), se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a vacío para obtener el ácido 4-(N-terc-butilcarbonyl-3-fluoropropilaminometil)-fenil-borónico **120** deseado (2,5 g). Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional.  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BFNO}_4$ , HPLC/EM (ESI)  $m/e$  312 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

#### d. Síntesis del compuesto 11

El esquema 5 representa la síntesis del compuesto **11** a partir de yoduro de arilo **108** y ácido arilborónico **120**.

#### Esquema 5

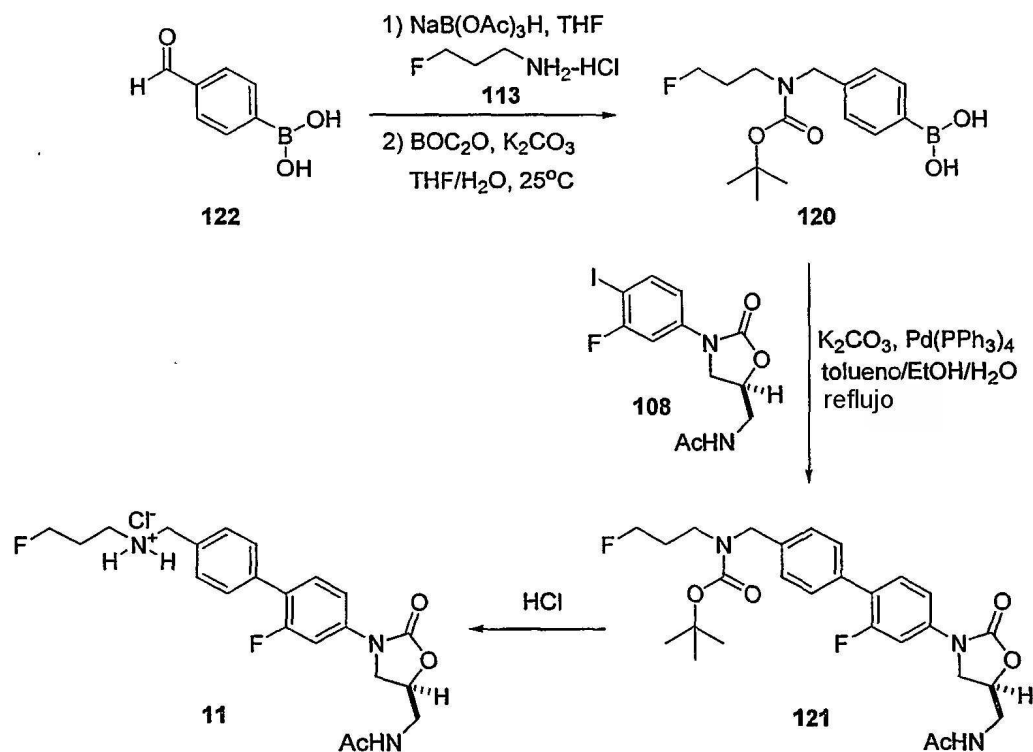


Se trató una suspensión de ácido arilborónico **120** (2,50 g, 8,03 mmol) en una mezcla de tolueno (24 ml), EtOH (8 ml) y agua (8 ml) con yoduro de arilo **108** (2,53 g, 6,7 mmol, 0,83 eq) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido (2,80 g, 20,1 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de añadirse tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 387 mg, 0,335 mmol, 0,05 eq). Se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de calentarse hasta refluxo durante 8 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de verterse en agua (60 ml) y EtOAc (60 ml). Se separaron las dos fases y se lavó la fase orgánica con agua (30 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 30 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentró a vacío. Luego se recristalizó el producto en EtOAc/hexanos y se secó a vacío para proporcionar el (5S)-éster terc-butílico del ácido {4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-(3-fluoro-propil)-carbámico **121** deseado (1,3 g, 30%) como un polvo de color hueso.

Se trató una disolución de BOC-amina **121** (15,65 g, 30,3 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) con una disolución de cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (37,5 ml, 150,0 mmol, 5,0 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 12 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se eliminaron los disolventes a vacío. Se suspendió el residuo en una mezcla de acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ , 200 ml) y metanol (MeOH, 50 ml) y se agitó la suspensión espesa resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con MeOH al 20%/ $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 x 50 ml) y se secaron a vacío para proporcionar la sal del monoclóhidrato de (5S)-N-(3-{2-fluoro-4'-[3-fluoro-propilamino)-metil]-bifenil-4-il}-2-oxo-oxazolidin-5-il-metil)-acetamida **11** deseada (13,0 g, rendimiento del 95,3%) como cristales blancos.  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,90 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2,11-2,20 (m, 2H), 3,10 (2H), 3,50 (t, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 3,87 (dd, 1H,  $J = 6,4, 9,2$  Hz), 4,24 (t, 1H,  $J = 9,1$  Hz), 4,27 (s, 2H,  $\text{ArCH}_2$ ), 4,54 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 4,70 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz), 4,83 (m, 1H), 7,50 (dd, 1H,  $J = 2,2, 8,6$  Hz), 7,65-7,74 (m, 6H,  $H$  aromático), 8,37 (t, 1H,  $J = 5,8$  Hz,  $\text{NHCOCH}_3$ ), 9,43 (s a, 2H,  $\text{RARn}^+\text{H}_2$ ).  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_3$  HCl, CL-EM (EI)  $m/e$  418 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

**Ejemplo 2**

El esquema 6 representa una síntesis alternativa de ácido arilborónico **120**, que se acopla a yoduro de arilo **108** para producir el compuesto **11**.

**Esquema 6**

Se trató una disolución de ácido 4-formilfenilborónico **122** (10,0 g, 66,69 mmol) en DMF anhidro (150 ml) con sal de clorhidrato de 3-fluoropropilamina **113** (8,70 g, 76,70 mmol, 1,15 eq, preparada tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1) a temperatura ambiente. Se trató la mezcla resultante con NaB(OAc)<sub>3</sub>H (28,30 g, 133,39 mmol, 2,0 eq) a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se trató la mezcla de reacción con agua (150 ml), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (14,14 g, 133,39 mmol, 2,0 eq) y BOC<sub>2</sub>O (22,05 g, 100,04 mmol, 1,5 eq). Se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 3 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se vertió la mezcla de reacción en agua (500 ml) y EtOAc (500 ml). Se separaron las dos fases y se trató la fase acuosa con HCl acuoso 2 N (130 ml) a pH 4. Luego se extrajo la fase acuosa con EtOAc (160 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se secó adicionalmente el residuo a vacío para proporcionar el ácido 4-(N-terc-butilcarbonil-3-fluoropropilaminometil)fenilborónico **120** deseado (25,0 g) como un aceite de color amarillo pálido. Se encontró que este producto es idéntico al material obtenido a partir del ejemplo 1 anterior y se usó directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional.

Se trató una suspensión de ácido arilborónico **120** (25,0 g, 64,30 mmol, 1,45 eq) en una mezcla de tolueno (120 ml), EtOH (40 ml) y agua (40 ml) con (5S)-N-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida **108** (16,80 g, 44,44 mmol, preparada tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (18,40 g, 133,4 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de tratarse con Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,57 g, 2,23 mmol, 0,05 eq). Se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de calentarse hasta reflujo durante 8 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de verterse en agua (300 ml) y acetato de etilo (EtOAc, 300 ml). Se separaron las dos fases, y se lavó la fase orgánica con agua (60 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 50 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a vacío. Se recristalizó el producto en EtOAc/hexanos y se secó a vacío para proporcionar el (5S)-éster terc-butilico del ácido {4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-(3-fluoropropil)-carbámico **121** deseado (21,2 g, rendimiento del 61,5% durante tres etapas) como un polvo de color hueso.

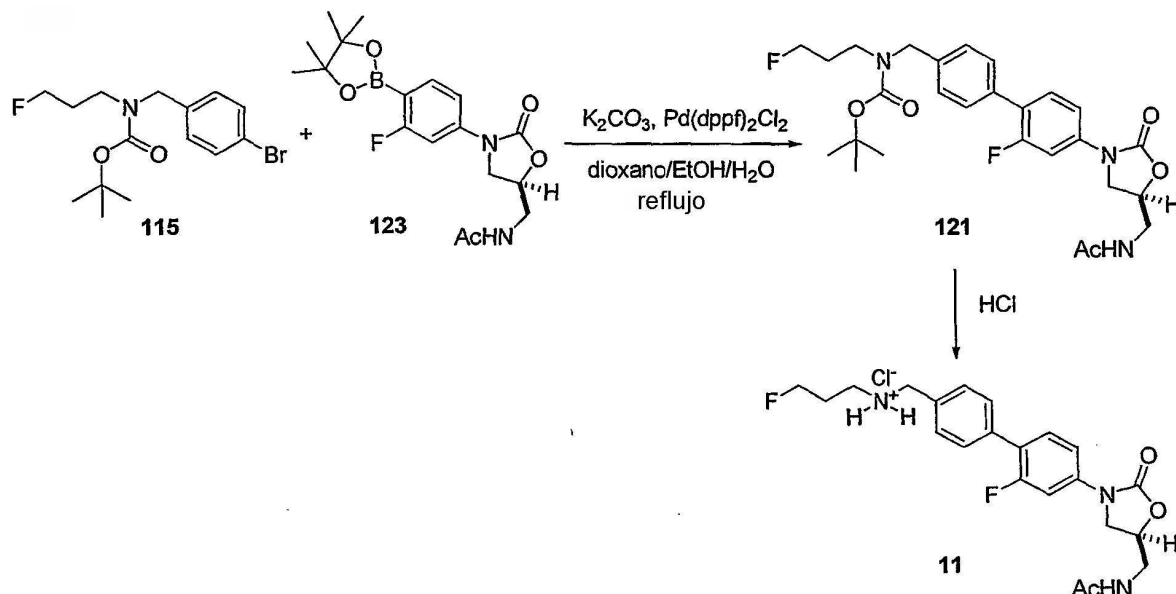
Se trató posteriormente la amina protegida con BOC **121** con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano como en el ejemplo 1 para proporcionar el compuesto **11**. El producto obtenido a partir de este procedimiento era idéntico por

RMN y CL-EM al material obtenido en el ejemplo 1.

### Ejemplo 3

5 El esquema 7 representa la síntesis del compuesto **11** a partir de bromuro de arilo **115** y éster arilborónico **123**.

#### Esquema 7



#### Síntesis de éster borónico **123**

10 Se trató una suspensión de (5S)-N-[3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]-acetamida **108** (20,0 g, 52,8 mmol, preparada tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1) en 1,4-dioxano anhidro (130 ml) con 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano (10,2 g, 11,6 ml, 80,0 mmol, 1,5 eq) y trietilamina (16,0 g, 22,4 ml, 158,4 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de tratarse con dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) ( $Pd(dppf)_2Cl_2$ , 1,32 g, 1,6 mmol, 0,03 eq) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de calentarse hasta reflujo durante 7 h. Cuando HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de tratarse con agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 50 ml) y NaCl acuoso saturado (50 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron a vacío. Se secó adicionalmente el aceite marrón residual a vacío para proporcionar la (5S)-N-[3-[3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil]acetamida **123** deseada (18,8 g, 94%) como sólidos marrones. Se usó este producto directamente en las reacciones posteriores sin purificación adicional.  $C_{18}H_{24}BFN_2O_5$ , HPLC/EM (ESI) *m/e* 379 ( $M^+ + H$ ).

#### Síntesis del compuesto **11**

30 Se trató una disolución de éster borónico **123** (1,40 g, 3,7 mmol, 1,3 eq) y éster terc-butílico del ácido (4-bromobencil)-(3-fluoro-propil)-carbámico **115** (1,0 g, 2,89 mmol, preparado tal como se describió anteriormente en el ejemplo 1) en una mezcla de 1,4-dioxano (21 ml), EtOH (7,0 ml) y  $H_2O$  (7,0 ml) con carbonato de potasio sólido (1,2 g, 8,7 mmol, 3,0 eq) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de tratarse con  $Pd(dppf)_2Cl_2$  (118 mg, 0,144 mmol, 0,05 eq) a temperatura ambiente. Se desgasificó la mezcla de la reacción tres veces bajo una corriente constante de argón antes de calentarse hasta reflujo durante 2 h. Cuando la CCF y la HPLC/EM mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de tratarse con agua (60 ml). Luego se extrajo la disolución acuosa con  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 ml), y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre  $MgSO_4$  y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución de MeOH al 0-5%- $CH_2Cl_2$ ) para proporcionar el (5S)-éster terc-butílico del ácido {4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-ilmetil}-(3-fluoro-propil)-carbámico **121** deseado (1,36 g, rendimiento del 91%) como aceite incoloro, que se solidificó tras dejarse a temperatura ambiente a vacío.

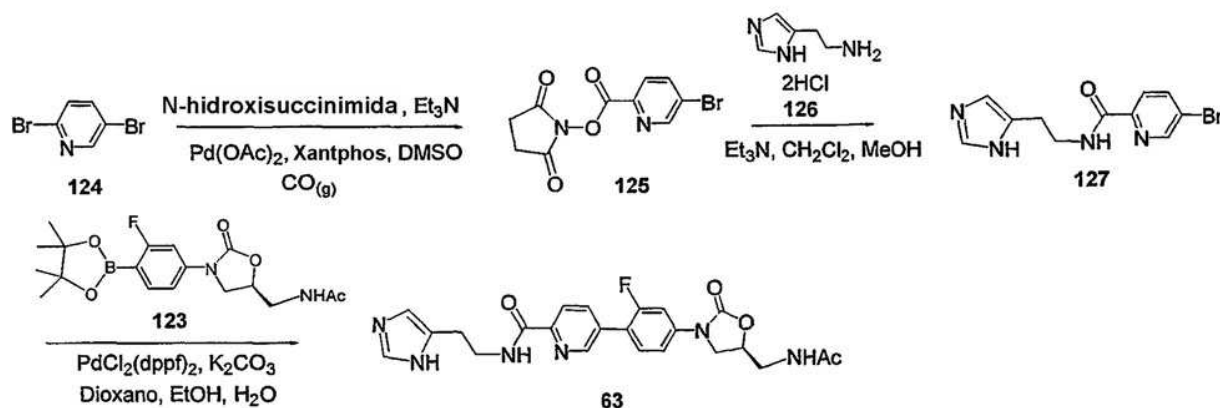
Se trató posteriormente la amina protegida con BOC **121** con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano tal como en el

ejemplo 1 para proporcionar el compuesto **11**. El producto obtenido a partir de este procedimiento era idéntico por RMN y CL-EM al material obtenido en el ejemplo 1.

#### Ejemplo 4 - Síntesis del compuesto 63

El esquema 8 ilustra la síntesis de la amida **63**. Se convierte la 2,5-dibromopiridina **124** en el éster pirídico activado **125** que luego se trata con histamina **126** para proporcionar la amida **127**. El acoplamiento de tipo Suzuki de **127** y boronato **123** dio la amida objetivo final **63**.

#### Esquema 8



Bajo atmosfera de argón, se añadió trietilamina (0,31 ml, 2,25 mmol) a una mezcla de 2,5-dibromopiridina **124** (355 mg, 1,5 mmol), acetato de paladio (16,8 mg, 0,075 mmol), Xantphos (4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, (43,4 mg, 0,075 mmol) y N-hidroxisuccinimida (241,5 mg, 2,1 mmol) en DMSO (2 ml). Se purgó la disolución con monóxido de carbono durante 15 min y se agitó en un balón con monóxido de carbono a 80°C durante 16 h. Luego se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio saturada y agua. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar un producto bruto. La cromatografía sobre gel de sílice usando hexano:acetona (3:1) proporcionó éster **125** (75 mg; 17%). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,85 (m, 1H), 8,06 (m, 2H), 2,90 (s, 4H).

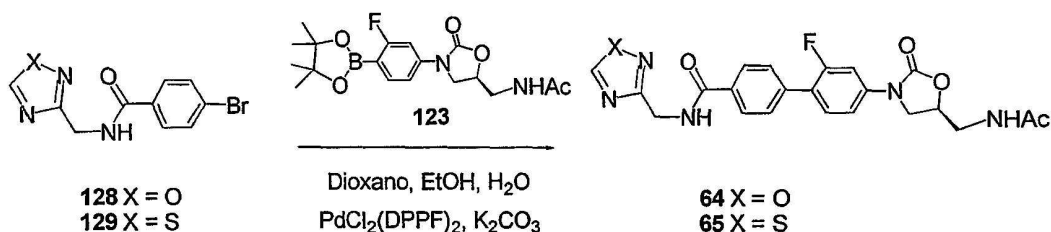
Se agitó una mezcla de éster **125** activo (350 mg, 1,17 mmol), diclorhidrato de histamina **126** (216 mg, 1,17 mmol) y trietilamina (Et<sub>3</sub>N, 0,33 ml, 2,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se lavó la reacción con salmuera y se secó a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O/15:1:0,05) para proporcionar **127** (280 mg; al 81%). CL-EM (ESI) *m/z* 295 (M + H)<sup>+</sup>.

Bajo una atmosfera de argón, se calentó una mezcla de amida **127** (230 mg, 0,78 mmol), boronato **123** (295 mg, 0,78 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (19 mg, 0,023 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (323 mg, 2,34 mmol) en 5 ml de una mezcla de dioxano:EtOH:H<sub>2</sub>O (3:1:1) a 100°C durante 12 h. Se concentró la reacción y se disolvió el residuo en MeOH (2 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Se eliminaron las sales orgánicas mediante filtración. Se concentró y se purificó el filtrado mediante cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>:H<sub>2</sub>O/15:1:0,05) para proporcionar la amida **63** (106 mg; 29%). CL-EM (ESI) *m/z* 467 (M + H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 5 - Síntesis de los compuestos 64 y 65

El esquema 9 ilustra la síntesis de las amidas **64** y **65**. Se acoplaron los bromuros de arilo **128** y **129** al boronato **123** para proporcionar respectivamente **64** y **65**.

#### Esquema 9



**Síntesis del compuesto 64**

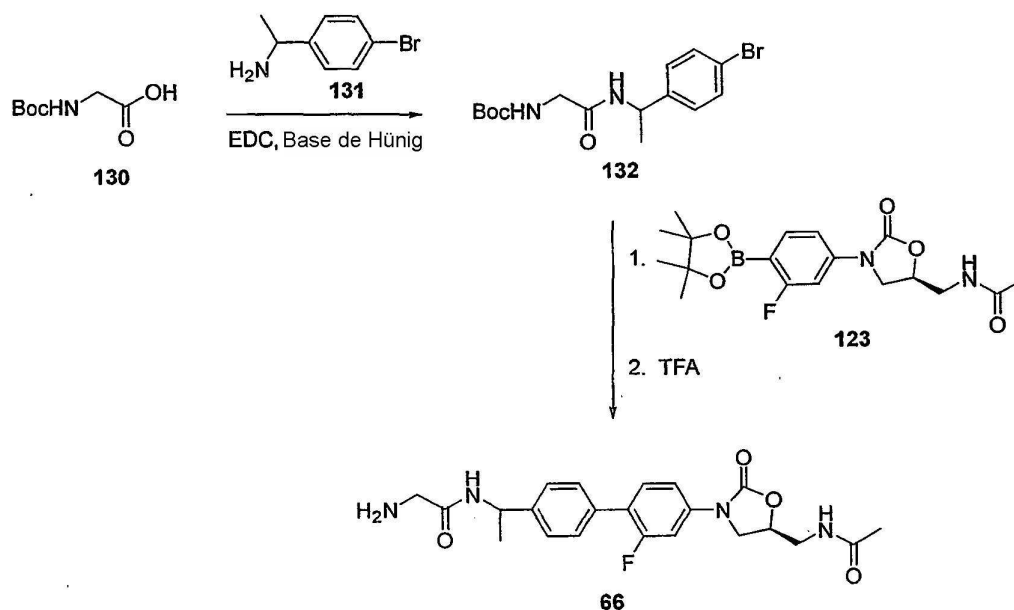
Se agitó una mezcla de cloruro de 4-bromobenzoílo (110 mg, 0,5 mmol), clorhidrato de 1,2,4-oxadiazol-3-il-metilamina (68 mg, 0,5 mmol), DMF (1 gota) y Et<sub>3</sub>N (0,33 ml, 2,34 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a temperatura ambiente durante 4 h. Se lavó la reacción con salmuera y se secó a vacío para proporcionar la amida **128** bruta. Se añadió la amida **128** resultante a una mezcla de boronato **123** (189 mg, 0,5 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mg, 0,025 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (207 mg, 1,5 mmol) en 5 ml de dioxano:EtOH:H<sub>2</sub>O (3:1:1) bajo una atmósfera de argón. Tras calentarse a 100°C durante 12 h, se diluyó la reacción con agua y MeOH y luego se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado para eliminar el disolvente orgánico. Se recogió el producto bruto mediante filtración y se purificó adicionalmente mediante cromatografía (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O/25:1:0,05) para proporcionar el compuesto **246** (45 mg; al 32% (2 etapas)). CL-EM (ESI) *m/z* 452 (M-H)<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 65**

Se agitó una mezcla de cloruro de 4-bromobenzoílo (29 mg, 0,132 mmol), clorhidrato de 1,2,4-tiadiazol-3-il-metilamina (20 mg, 0,132 mmol), DMF (1 gota) y Et<sub>3</sub>N (27 mg, 0,264 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la reacción, se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera y se secó a vacío para proporcionar la amida **129** bruta. Se añadió la amida **129** resultante a una mezcla de boronato **123** (50 mg, 0,132 mmol), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (6 mg, 0,0066 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 mg, 0,396 mmol) en 2 ml de dioxano:EtOH:H<sub>2</sub>O (3:1:1) bajo una atmósfera de argón. Tras calentarse a 100°C durante 12 h, se concentró la reacción, se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera y se secó a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:MeOH:NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O/25:1:0,05) para proporcionar el compuesto **65** (30 mg; 48% (2 etapas)). CL-EM (ESI) *m/z* 470 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 6 - Síntesis del compuesto 66**

Esquema 10



A una disolución de Boc-glicina **130** (1,04 g, 5,88 mmol) y 4-bromobenciletanimina **131** (1,00 g, 4,90 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) a temperatura ambiente se le añadió base de Hünig (1,30 ml, 7,35 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se vertió la mezcla en agua (40 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (3 ml), luego se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 ml), se lavó con agua (100 ml) y se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se aisló el residuo mediante cromatografía en columna (50/50/0,1 EtOAc/Hexano/NH<sub>4</sub>OH), para dar 1,30 g de amida **132** como un sólido cristalino blanco con un rendimiento del 69%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ: 7,37 (d, J= 7 Hz, 2H), 7,09 (d, J= 7 Hz, 1H), 6,50 (s a, 1H), 5,15 (s a, 1H), 5,01-4,95 (m, 1H), 3,69 (d, J= 6 Hz, 2H), 1,39 (d, J= 7 Hz, 3H), 1,37 (s, 9H).

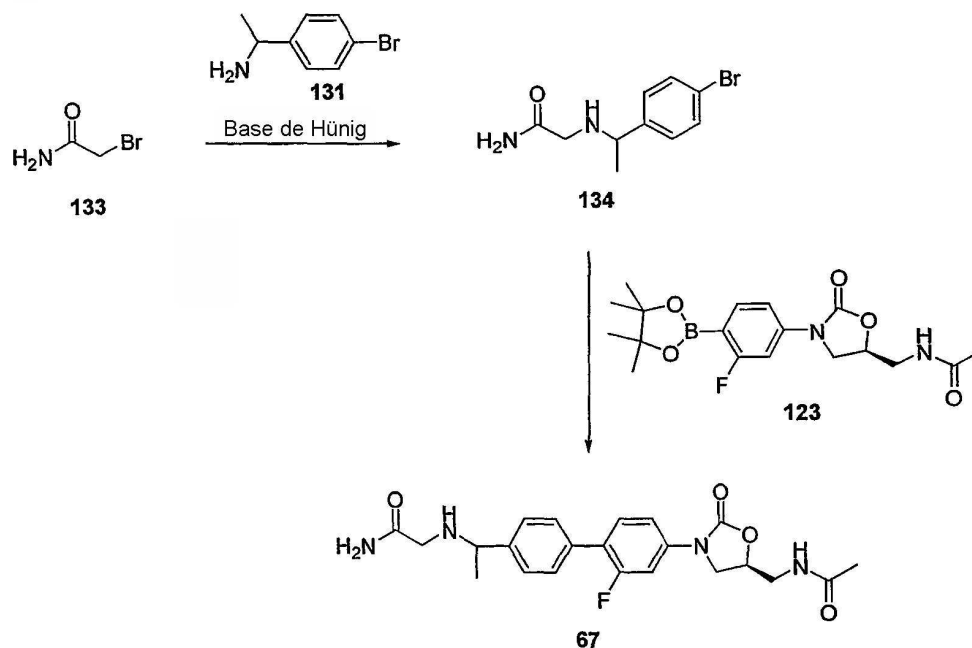
Se desgasificó una mezcla de amida **132** (143 mg, 0,40 mmol) y éster borónico **123** (168 mg, 0,4 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (221 mg, 1,60 mmol) en dioxano (3 ml), EtOH (1 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) con argón. Se agitó la mezcla a 90-95°C durante 3 h, luego se añadió agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 30 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>OH 5:100:0,1) para producir 200 mg de producto protegido con Boc con un rendimiento del 100%. Se agitó el producto protegido con Boc (200 mg) llevado a 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 2 ml de TFA y la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>OH

15:85:0,1) para dar 168 mg del compuesto **66** con un rendimiento del 99%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm, parcial): δ: 7,64-7,33 (m, 7H), 5,13-5,07 (m, 1H), 4,19 (ddd, J= 9,3, 3 Hz, 1H), 3,87 (ddd, J= 9,7, 3 Hz, 1H), 3,77-3,50 (m, 5H), 1,99 (s, 3H), 1,54 (d, J= 7 Hz, 3H). CL-EM (ESI) *m/e* 429 (M + H)<sup>+</sup>.

### 5 **Ejemplo 7 - Síntesis del compuesto 67**

El esquema 11 ilustra la síntesis del compuesto **67**.

Esquema 11



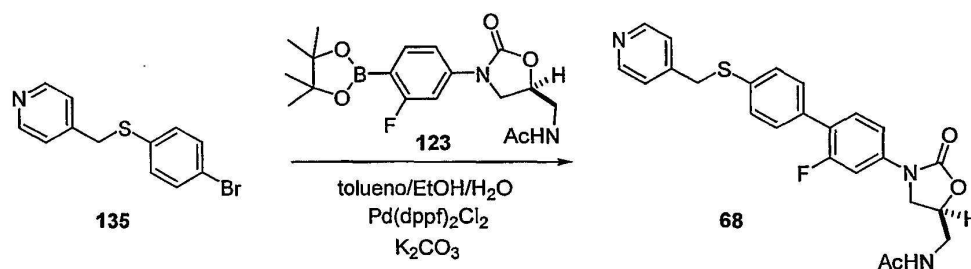
10 A una disolución de 2-bromoacetamida **133** (827 mg, 5,88 mmol) y 4-bromobenciletamina **131** (1,00 g, 4,90 mmol) en MeOH (5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) a temperatura ambiente se le añadió base de Hünig (5 ml). Se agitó la mezcla a 50-60°C durante 16 h, luego se añadió agua (30 ml). Se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a vacío para proporciónar 1,27 g de amida **134** como un sólido cristalino blanco con un rendimiento del 100%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm): δ: 7,38 (d, J= 8 Hz, 2H), 7,09 (d, J= 8 Hz, 1H), 6,77 (s a, 1H), 5,69 (s a, 1H), 3,67 (q, J= 7 Hz, 1H), 3,07 (s, 2H), 1,29 (d, J= 7 Hz, 3H).

15 Se desgasificó una mezcla de amida **34** (103 mg, 0,40 mmol) y éster borónico **123** (168 mg, 0,4 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,02 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (221 mg, 1,60 mmol) en dioxano (3 ml), EtOH (1 ml) y H<sub>2</sub>O (1 ml) con argón. Se agitó la mezcla a 90-95°C durante 3 h, luego se añadió agua (10 ml). Se extrajo la mezcla con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 x 30 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/NH<sub>4</sub>OH 7:100:0,1) para producir 85 mg del compuesto **67** con un rendimiento del 50%. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm, parcial): δ: 7,70-7,30 (m, 7H), 7,09 (s a, 1H), 6,31 (s a, 1H), 5,63 (s a, 1H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,22 (t, J= 9 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,55 (d, J= 7 Hz, 3H). CL-EM (ESI) *m/e* 451,2 (M + Na)<sup>+</sup>.

### 25 **Ejemplo 8 - Síntesis del compuesto 68**

El esquema 12 ilustra la síntesis del compuesto **68**.

Esquema 12



30

**Síntesis de bromuro 135**

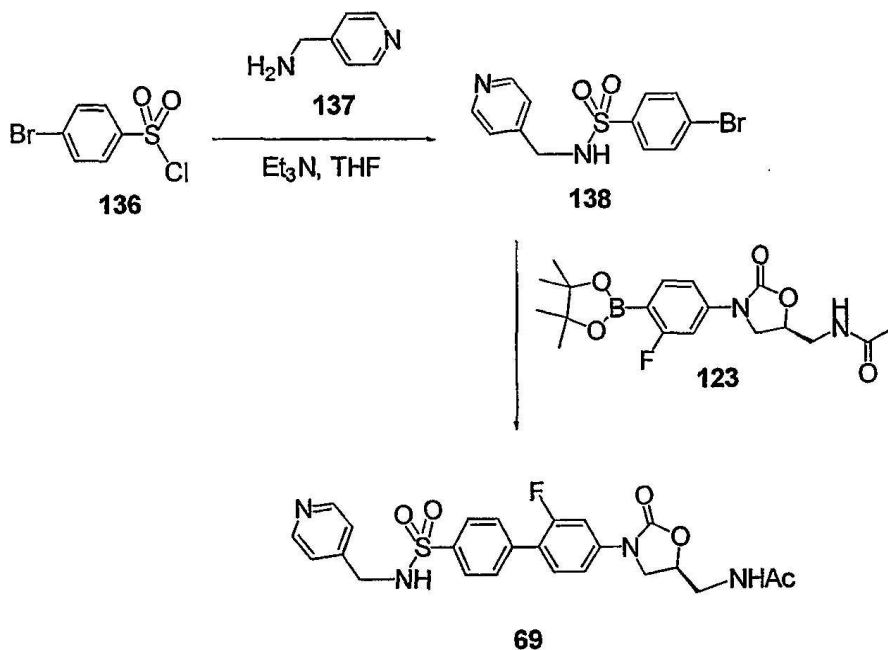
Se trató gota a gota una suspensión de clorhidrato de 4-bromometilpiridina (1,59 g, 6,3 mmol) en THF (10 ml) con una disolución de carbonato de potasio (3,33 g, 24,0 mmol) en H<sub>2</sub>O (6 ml) a 0-5°C y se agitó la mezcla resultante a 0-5°C durante 10 min antes de tratarse gota a gota con una disolución de 4-bromo-bencenotiol (1,14 g, 6,0 mmol) en THF (5,0 ml) a 0-5°C bajo N<sub>2</sub>. Se agitó posteriormente la mezcla de reacción resultante a 0-5°C durante 20 min adicionales. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se trató la mezcla de reacción con agua (15 ml) y acetato de etilo (25 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 15 ml) y disolución de NaCl acuosa saturada (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución EtOAc al 5-25%-hexano) para proporcionar la 4-(4-bromofenilsulfanilmetil)piridina deseada (1,374 g; 82%) como un sólido de color amarillo pálido, que se usó directamente en las reacciones posteriores.

**Síntesis del compuesto 68**

Se trató una disolución de boronato **123** (200 mg, 0,53 mmol) y bromuro **135** (150 mg, 0,53 mmol) en tolueno (9 ml) con carbonato de potasio sólido (220 mg, 1,6 mmol), etanol (3,0 ml) y H<sub>2</sub>O (3,0 ml) a temperatura ambiente y se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de tratarse con Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 mg, 0,013 mmol) a temperatura ambiente. Luego se desgasificó la mezcla de reacción tres veces de nuevo bajo una corriente constante de argón antes de calentarse hasta reflujo durante 2 h. Cuando la CL-EM mostró que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de tratarse con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 10 ml) y NaCl acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución MeOH al 0-5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el compuesto **68** (177 mg; 74%) como un aceite amarillo, que se solidificó tras dejarse a temperatura ambiente a vacío. CL-EM (ESI) *m/z* 452 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 9 - Síntesis del compuesto 69**

El esquema 13 ilustra la síntesis del compuesto **69**.

**Esquema 13**

Se añadió cloruro de 4-bromobencenosulfonilo **136** (2,56 g, 10 mmol) a una disolución de 4-aminometilpiridina **137** (1,08 g, 10 mmol) y trietilamina (2 ml, 14,3 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. Tras agitar a 0°C durante 1 h, se añadieron 50 ml de agua. Se recogió un sólido blanco mediante filtración, lavando con EtOAc y se secó a vacío para dar 3,10 g de bromuro **138** con un rendimiento del 95%.

Se disolvieron bromuro **138** (327 mg, 1 mmol), boronato **123** (378 mg, 1 mmol), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mg, 0,05 mmol) y

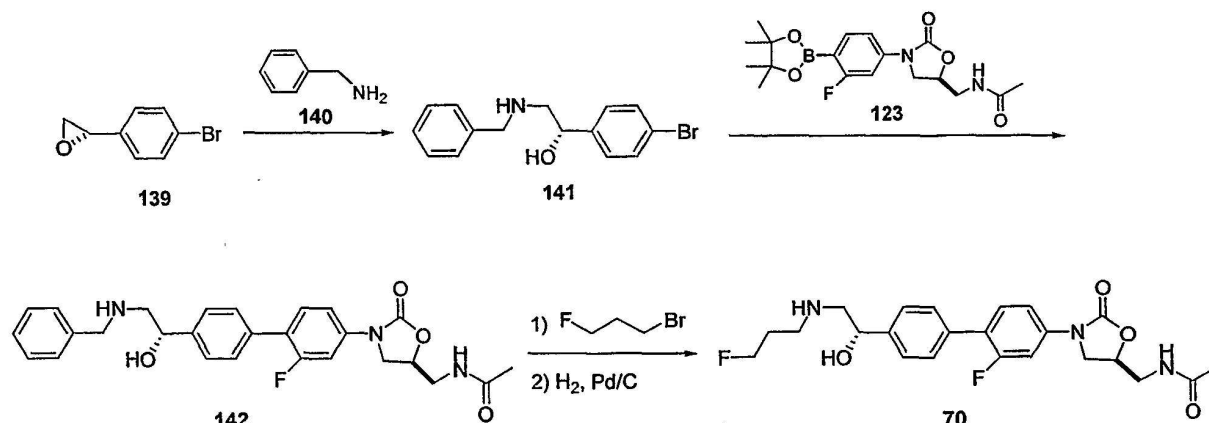


K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (414 mg, 3 mmol) en 8 ml de una mezcla de dioxano:EtOH:H<sub>2</sub>O (3:1:1) bajo atmósfera de argón. Tras calentar a 100°C durante 12 horas, se añadió la mezcla de reacción a 20 ml de agua fría. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío y se recogió el producto bruto mediante filtración. Se trató el producto bruto con carbón activo y se recristalizó en un sistema de disolventes mixto (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona 1:2:2) para dar 155 mg del compuesto **69** con un rendimiento del 31%. EM (ESI): 499,1 (100%, (M + H)<sup>+</sup>).

### Ejemplo 10 - Síntesis del compuesto 70

El esquema 14 representa la síntesis del compuesto **70**.

#### Esquema 14



#### Síntesis de epóxido 139

A una disolución de 4-bromoestireno (5,00 g, 26,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 ml) se le añadió N-óxido de 4-metilmorfolina anhidro (NMO, 12,90 g, 107,1 mmol) y (1S,2S)-(+)-cloruro de [1,2-(ciclohexandiamino-N,N'-bis(3,5-di-t-butil-salicilideno))]manganeso(III) (catalizador de Jacobsen, 850 mg, 1,34 mmol). Se enfrió la disolución hasta -78°C, luego se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (m-CPBA, 7,40 g, 42,8 mmol) en cuatro porciones cada 10 min. Se agitó la mezcla a -78°C durante 2 h. Se extinguió la reacción mediante la adición de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso (10,0 g en 30 ml de agua), luego se retiró el baño de enfriamiento, y se añadió agua (70 ml) y NaOH 1 N (60 ml). Se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (Et<sub>2</sub>O/hexano 4:100) para producir 5,20 g de epóxido **139** (rendimiento del 98%).

#### Síntesis del compuesto 70

A una suspensión de epóxido **139** (1 mmol) en acetonitrilo (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió perclorato de litio (LiClO<sub>4</sub>, 1,05 mmol). Tras la formación de una disolución transparente, se añadió bencilamina **140** (1,5 mmol). Se agitó la mezcla a 80°C durante 4,5 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3,5:100), para proporcionar **141** (460 mg; rendimiento del 50%). CL-EM (ESI) *m/z* 307 (M + H)<sup>+</sup>.

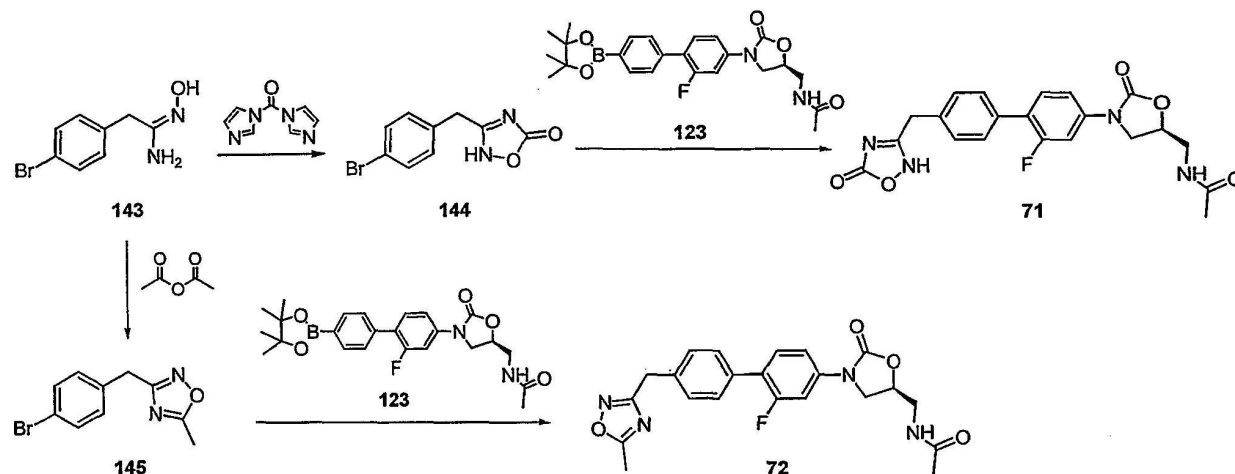
Se desgasificó una suspensión de **141** (1 eq), éster de boronato **123** (1 eq), Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,05 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 eq) en una mezcla 3:1:1 de dioxano/EtOH/H<sub>2</sub>O haciendo pasar una corriente constante de argón a través de la mezcla. Se agitó la mezcla a 80°C durante 3 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:100), para producir la amina **142** (690 mg; rendimiento del 96%). CL-EM (ESI) *m/z* 439 (M + H)<sup>+</sup>.

Se agitó una mezcla de amina **142** (80 mg, 0,168 mmol), 3-fluoro-1-bromopropano (47 mg, 0,335 mmol) y base de Hünig (117 µl, 0,670 mmol) en DMF (1,5 ml) a 55-60°C durante 15 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2:100), para dar 87 mg del producto de alquilación (rendimiento del 96%). CL-EM (ESI) *m/z* 538 (M + H)<sup>+</sup>.

A una disolución del producto de alquilación (80 mg, 0,149 mmol), en EtOH (1,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió HCl acuoso 3 N (120 µl, 0,360 mmol), seguido por Pd-C al 10% (15 mg). Se agitó la mezcla bajo la atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm.) durante 18 h. Se hizo pasar la mezcla a través de un lecho de Celite y se lavó la torta con MeOH (3 x 10 ml). Se evaporó el filtrado para dar la sal de HCl del compuesto **70** (57 mg; rendimiento del 79%). CL-EM (ESI) *m/z* 448 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 11 - Síntesis de los compuestos 71 y 72**

El esquema 15 ilustra la síntesis de los compuestos **71** y **72**. Se convirtió la hidroxiamidina **143** en bromuro **144**, que se acopló posteriormente al boronato **123** para proporcionar el compuesto **71**. Se transformó la hidroxiamidina **143** en oxadiazol **145**, que se acopló al boronato **123** para proporcionar el compuesto **72**.

**Esquema 15****Síntesis de hidroxiamidina 143**

Se trató una disolución de 4-bromofenilacetoniitrilo (10 g, 54 mmol) en metanol (100 ml) con bicarbonato de sodio (2,2 g, 57 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (4,0 g, 57 mmol) y se sometió a reflujo durante 1,5 h. Se añadieron bicarbonato de sodio (0,21 g, 5,4 mmol) y clorhidrato de hidroxilamina (0,38 g, 5,4 mmol) adicionales y se sometió a reflujo la mezcla de reacción durante 12 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 23°C y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar la hidroxiamidina **143** como un polvo azul (4,0 g; 34%).

**Síntesis del compuesto 71**

Se trató una disolución de hidroxiamidina **143** (0,20 g, 0,91 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) con 1,1'-carbonildiidimidazol (0,18 g, 1,1 mmol) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0,15 ml, 0,97 mmol) y se agitó a 105°C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se trató la fase de agua con HCl 1,0 M (acuoso) hasta que el pH fue de 2 y luego se extrajo con acetato de etilo. Se secó la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el bromuro **144** como un polvo amarillo (0,11 g; 49%).

Se desgasificó una disolución de éster de boronato **123** (0,085 g, 0,220 mmol), bromuro **144** (0,055 g, 0,220 mmol) y carbonato de potasio (0,12 g, 0,90 mmol) en dioxano (1,4 ml), etanol (0,46 ml) y agua (0,46 ml) y se trató con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (6,0 mg, 6,7 μmol), se desgasificó de nuevo y se calentó a 80°C durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y agua y se recuperó el precipitado en la fase de agua mediante filtración a vacío para proporcionar el compuesto **71** como un polvo gris (0,034 g; 36%). CL-EM (ESI) *m/z* 427 (M + H)<sup>+</sup>.

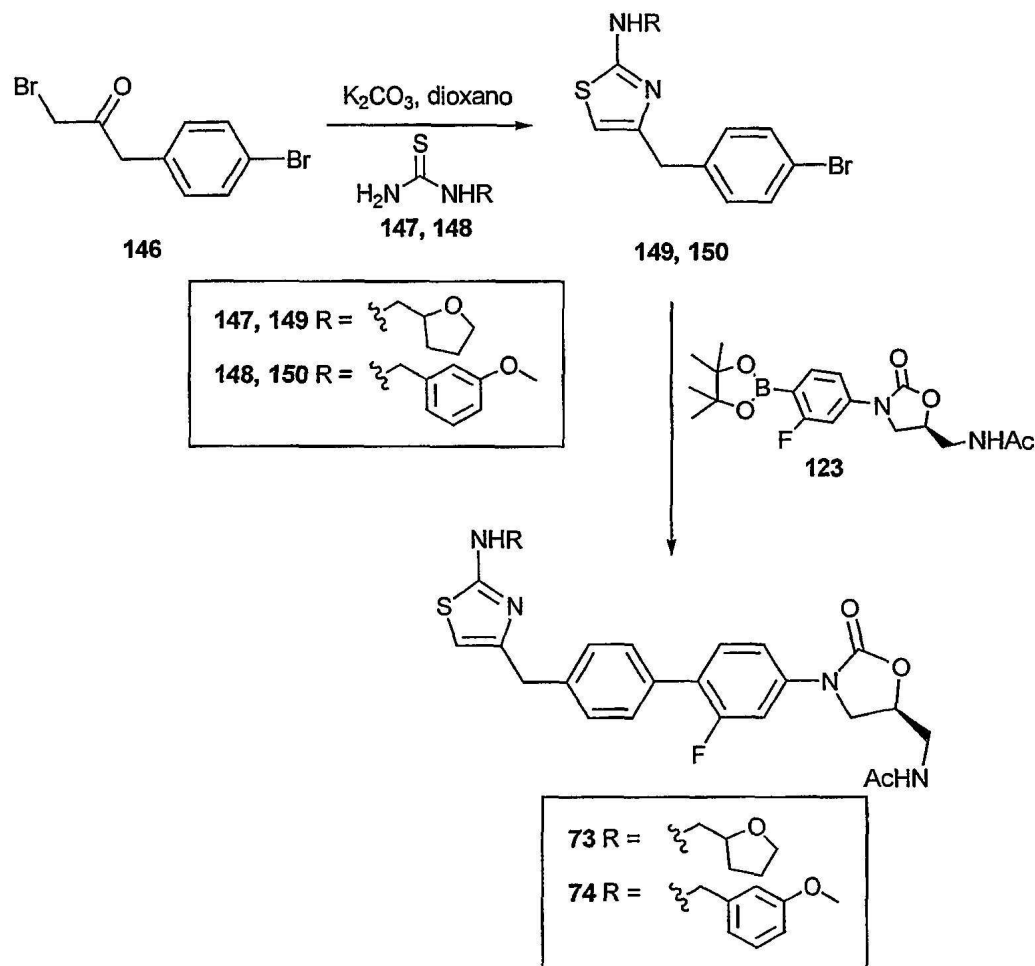
**Síntesis del compuesto 71**

Se enfrió una disolución de hidroxiamidina **143** (0,25 g, 1,1 mmol) en piridina (5 ml) hasta 0°C y se trató con una disolución de anhídrido acético (0,11 ml, 1,1 mmol) en piridina (5 ml) y luego se agitó a 120°C durante 1,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con HCl acuoso 1 M y bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida para proporcionar el bromuro **145** como una película transparente (0,10 g; 36%).

Se desgasificó una disolución de éster de boronato **123** (0,15 g, 0,40 mmol), bromuro **145** (0,10 g, 0,40 mmol) y carbonato de potasio (0,22 g, 1,6 mmol) en dioxano (2,5 ml), etanol (0,83 ml) y agua (0,83 ml) y se trató con Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10,0 mg, 0,012 mmol), se desgasificó de nuevo y se agitó a 80°C durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. Se extrajo la fase de agua con 2 x CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se evaporó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida y CCF preparatoria para proporcionar el compuesto **72** como un polvo blanco (0,054 g; 32%). CL-EM (ESI) *m/z* 425 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 12 - Síntesis de los compuestos 73 y 74**

El esquema 16 ilustra la síntesis de los compuestos **73** y **74**. Se sometió bromocetona **146** a alquilación con las tioureas **147** y **148** para proporcionar respectivamente los tiazoles **149** y **150**. El acoplamiento de **149** y **150** con boronato **123** produjo los tiazoles **73** y **74**.

Esquema 16**Síntesis del compuesto 73**

Se disolvió bromocetona **146** (0,29 g, 1,0 mmol) en dioxano (10 ml). Se añadieron secuencialmente tiourea **147** (0,19 g, 1,2 mmol) y carbonato de potasio (0,28 g, 2 mmol) y se agitó la suspensión espesa resultante a 50°C durante 4 h. Se enfrió la mezcla hasta temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de  $CH_2Cl_2$  y se lavó con  $NaHCO_3$  acuoso saturado y salmuera. Se sometieron a retroextracción los lavados acuosos con  $CH_2Cl_2$  (2 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $K_2CO_3$ , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar el bromuro **149** como un sólido amarillo (0,32 g) que se usó sin purificación adicional. CL-EM (ESI)  $m/z$  353 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

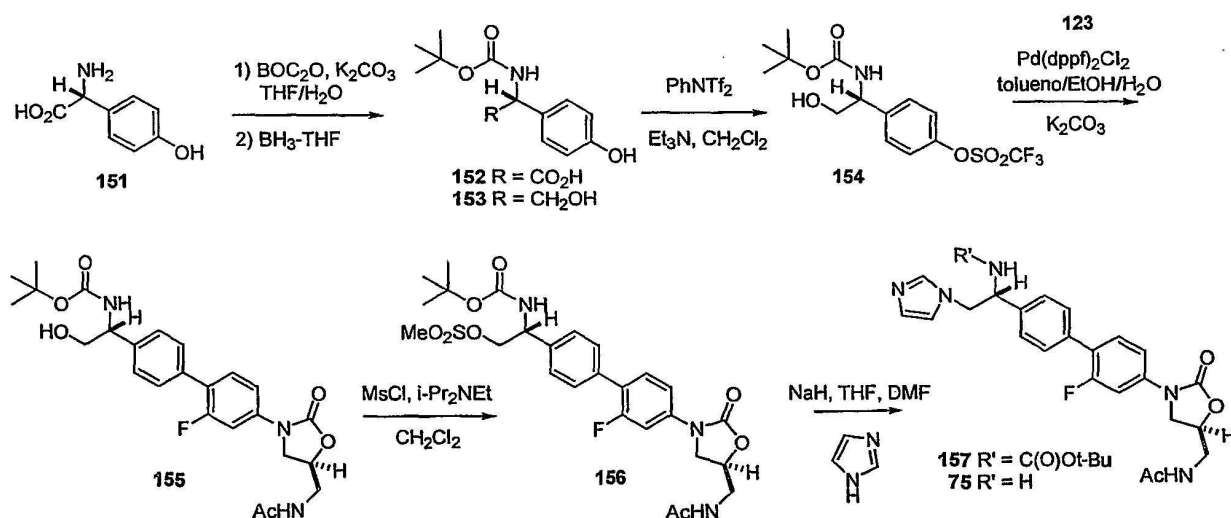
Se combinaron bromuro **149** bruto (0,20 g, 0,56 mmol), éster de boronato **123** (0,25 g, 0,66 mmol) y  $K_2CO_3$  (0,14 g, 1,0 mmol) con una mezcla 1:1:1 de tolueno, etanol y agua (2 ml cada uno). Se desgasificó la suspensión espesa aplicando alternativamente alto vacío a la mezcla de reacción y lavando con argón seco. Luego se selló el recipiente de reacción y se calentó en un baño de aceite a 80°C durante 14 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con 100 ml de  $CH_2Cl_2/MeOH$  9:1 y se lavó con agua y salmuera (50 ml cada uno). Se sometieron a retroextracción los lavados acuosos una vez con 50 ml de  $CH_2Cl_2/MeOH$  9:1. Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre  $K_2CO_3$ , se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 0,48 g de un sólido marrón. Se purificó el sólido mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetona/hexano 7:3) para producir el compuesto **73** como un sólido de color hueso (0,17 g, 0,32 mmol). CL-EM (ESI)  $m/z$  525 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 74**

Se sintetizó el compuesto **74** según el procedimiento descrito anteriormente para el compuesto **73**, usando tiourea **148** en vez de **147**. La reacción de acoplamiento de bromuro **150** y boronato **123** produjo el compuesto **74** como un sólido blanco (0,12 g, 0,21 mmol). CL-EM (ESI)  $m/z$  561 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 13 - Síntesis del compuesto 75**

El esquema 17 representa la síntesis del compuesto **75**. Se convirtió la D-p-hidroxifenil-glicina **151** en triflato **154**, que se acopló posteriormente al boronato **123** para proporcionar el alcohol **155**. La mesilación de **155**, seguida por el desplazamiento con el anión de imidazol y la desprotección del grupo BOC produjo el compuesto **75**.

**Esquema 17**

Se trató una disolución de D-p-hidroxifenilglicina **151** (23,8 g, 142,3 mmol) y carbonato de potasio (39,3 g, 284,6 mmol) en THF (200 ml) y H<sub>2</sub>O (200 ml) con BOC<sub>2</sub>O (34,14 g, 156,6 mmol) a 25°C y se agitó la mezcla de reacción resultante a 25°C durante 2 h. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se trató la mezcla de reacción con acetato de etilo (200 ml) y H<sub>2</sub>O (200 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo (200 ml). Luego se acidificó la fase acuosa con HCl acuoso 2 N a pH 4 antes de extraerse con acetato de etilo (2 x 200 ml). Luego se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (100 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se secaron adicionalmente los sólidos residuales a vacío para proporcionar el ácido **152** bruto deseado (36,5 g; 96%), que era de pureza adecuada para su uso en las reacciones posteriores.

Se trató gota a gota una disolución de ácido **152** (4,005 g, 15 mmol) en THF anhidro (20 ml) con una disolución 1 M de BH<sub>3</sub>-THF en THF (30 ml, 30 mmol) a 0-5°C y se agitó la mezcla de reacción resultante a 0-5°C durante 2 h adicionales. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción de reducción, se trató la mezcla de reacción con agua (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). Luego se agitó la mezcla a 25°C durante 30 min antes de separarse y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Luego se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Luego se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución MeOH al 0-5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el alcohol **153** deseado (2,50 g; 66%) como un polvo blanco que era de pureza adecuada para su uso en las reacciones posteriores.

Se trató una suspensión de alcohol **153** (670 mg, 2,65 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) con N-feniltrifluorometanosulfonamida (947 mg, 2,65 mmol) y trietilamina (535,3 mg, 0,74 ml, 5,3 mmol) a 25°C y se agitó la mezcla de reacción resultante a 25°C durante 2 h adicionales. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con agua (10 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml). Luego se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml). Luego se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 10 ml) y NaCl acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Luego se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución MeOH al 0-5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el triflato **154** (945 mg; 93%) como un polvo blanco que era de pureza adecuada para su uso en las reacciones posteriores.

Se trató una disolución de boronato **123** (2,162 g, 5,72 mmol) y triflato **154** (1,70 g, 4,4 mmol) en tolueno (24 ml) con carbonato de potasio sólido (1,82 g, 13,2 mmol), etanol (8,0 ml) y H<sub>2</sub>O (8,0 ml) a temperatura ambiente, y se

desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de tratarse con Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (184 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente. Luego se desgasificó la mezcla de reacción tres veces de nuevo bajo una corriente constante de argón antes de calentarse hasta reflujo durante 2 h. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de tratarse con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución MeOH al 0-5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el éster terc-butílico del ácido (1-{4'-[5-(acetilamino-metil)-2-oxo-oxazolidin-3-il]-2'-fluoro-bifenil-4-il}-2-hidroxi-etil)-carbámico **155** (1,543 g; 72%) como un aceite amarillo, que se solidificó tras dejarse a temperatura ambiente a vacío.

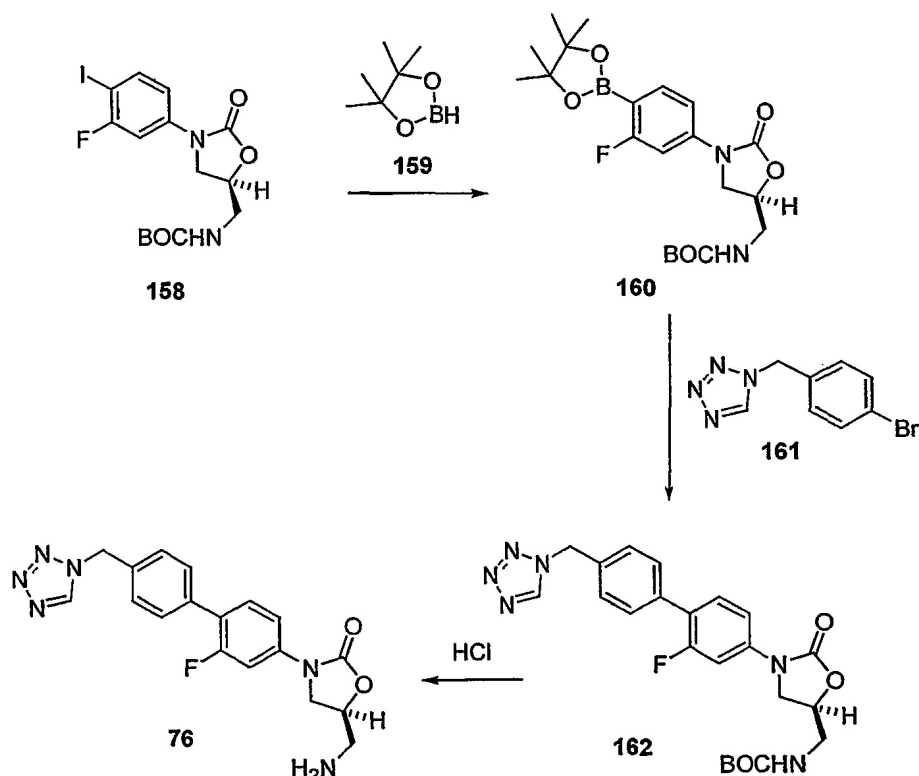
Se trató una suspensión de alcohol **155** (694 mg, 1,43 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (10 ml) con diisopropiletilamina (388 mg, 0,522 ml, 2,85 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (196 mg, 0,132 ml, 1,71 mmol) a 0-5°C y se agitó la mezcla de reacción resultante a 0-5°C durante 2 h adicionales. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se extinguió la mezcla de reacción con agua (10 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 10 ml) y NaCl acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución MeOH al 0-5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el mesilato **156** (647 mg; 80%) como un sólido de color amarillo pálido, que era de pureza adecuada para su uso en las reacciones posteriores.

Se trató una disolución de imidazol (41 mg, 0,6 mmol) en THF anhidro (3 ml) con hidruro de sodio (NaH, dispersión en aceite al 60%, 29 mg, 0,72 mmol) a 0°C y se agitó la mezcla resultante a 0-5°C durante 30 min antes de añadir una disolución de mesilato **156** (170 mg, 0,3 mmol) en DMF anhidro (3,0 ml). Luego se agitó la mezcla de reacción resultante a 0-5°C durante 30 min antes de calentarse gradualmente hasta temperatura ambiente durante 12 h. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se eliminaron los disolventes a vacío y se purificó directamente el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución MeOH al 0-5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el imidazol **157** (46 mg; 29%) como un sólido amarillo.

Se trató una disolución de imidazol **157** (23 mg, 0,043 mmol) en MeOH (1,0 ml) con HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se eliminaron los disolventes a vacío y se obtuvo el clorhidrato de N-{3-[4'-(1-amino-2-imidazol-1-il-etil)-2-fluoro-bifenil-4-il]-2-oxo-oxazolidin-5-ilmetil}acetamida **75** deseado (18,8 mg; 100%) como un sólido amarillo. CL-EM (ESI) *m/z* 438 (M + H)<sup>+</sup>.

#### **Ejemplo 14 - Síntesis del compuesto 76**

El esquema 18 representa la síntesis del compuesto **76**. Se convirtió el yoduro **158** en boronato **159**, que se acopló al bromuro **160** para proporcionar el tetrazol **161**. La desprotección de **161** proporcionó el compuesto **76**.

**Esquema 18****5 Síntesis de boronato 160**

Se trató una disolución de una 5-aminometil-3-(3-fluoro-4-yodo-fenil)-oxazolidin-2-ona conocida (2,02 g, 6,0 mmol; véanse las patentes estadounidenses n.ºs 5.523.403 y 5.565.571) y carbonato de potasio (1,66 g, 12,0 mmol) en THF (20 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml) con BOC<sub>2</sub>O (1,334 g, 6,12 mmol) a 25°C y se agitó la mezcla de reacción resultante a 25°C durante 2 h. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se trató la mezcla de reacción con acetato de etilo (20 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la disolución acuosa con acetato de etilo (20 ml), y luego se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 10 ml) y NaCl acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Se secaron adicionalmente los sólidos blancos residuales a vacío para proporcionar el yoduro **158** bruto deseado (2,40 g; 92%), que era de pureza adecuada para su uso en las reacciones posteriores.

Se trató una disolución de yoduro **158** (1,11 g, 2,55 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) con 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano **159** (489 mg, 0,56 ml, 3,82 mmol) y trietilamina (772 mg, 1,07 ml, 7,65 mmol) a temperatura ambiente, y se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de tratarse con Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (107 mg, 0,13 mmol) a temperatura ambiente. Luego se desgasificó la mezcla de reacción tres veces de nuevo bajo una corriente constante de argón antes de calentarse hasta reflujo durante 6 h. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de tratarse con agua (20 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Luego se purificó el aceite marrón residual mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución EtOAc al 10-30%-hexanos) para proporcionar el boronato **160** (646 mg; 58%) como un aceite marrón que se solidificó tras dejarse a temperatura ambiente a vacío. El producto era de pureza adecuada para su uso en las reacciones posteriores.

**30 Síntesis del bromuro 161**

Se trató una disolución de clorhidrato de 4-bromobencilamina (2,22 g, 10,0 mmol) en ácido acético (30 ml) con ortoformiato de trietilo (2,964 g, 3,29 ml, 20,0 mmol) y azida de sodio (NaN<sub>3</sub>, 2,30 g, 20,0 mmol) a temperatura ambiente y se agitó posteriormente la mezcla de reacción resultante a reflujo durante 12 h. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió la mezcla de reacción enfriada en agua helada (100 ml). Luego se recogió el precipitado mediante filtración, se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó a vacío para proporcionar el bromuro **161** (460 mg; 19%) como un sólido blanco que era de pureza adecuada para su uso en las reacciones posteriores.

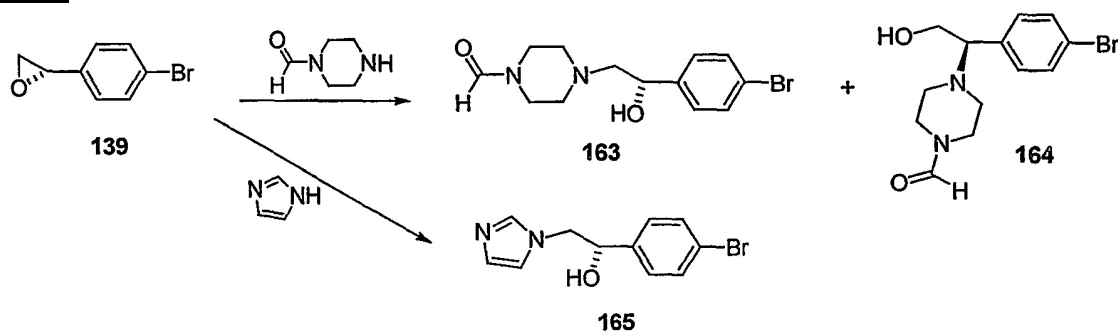
**Síntesis del compuesto 76**

Se trató una disolución de boronato **160** (658 mg, 1,5 mmol) y bromuro **161** (300 mg, 1,25 mmol) en tolueno (9,0 ml) con carbonato de potasio sólido (621 mg, 4,5 mmol), etanol (3,0 ml) y H<sub>2</sub>O (3,0 ml) a temperatura ambiente, y se desgasificó la mezcla de reacción resultante tres veces bajo una corriente constante de argón antes de tratarse con Pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52,3 mg, 0,063 mmol) a temperatura ambiente. Luego se desgasificó la mezcla de reacción de nuevo tres veces bajo una corriente constante de argón antes de calentarse hasta reflujo durante 3 h. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente antes de tratarse con agua (10 ml) y acetato de etilo (20 ml). Se separaron las dos fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (2 x 5 ml) y NaCl acuoso saturado (5 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío. Luego se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de elución MeOH al 0-5%-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar el tetrazol **162** (357 mg; 61%) como un aceite amarillo, que se solidificó tras dejarse a temperatura ambiente a vacío.

Se trató una disolución de tetrazol **162** (350 mg, 0,748 mmol) en EtOAc (5,0 ml) con HCl 4 N en 1,4-dioxano (5,0 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante a temperatura ambiente durante 30 min. Cuando la CCF y la CL-EM mostraron que se completó la reacción, se eliminaron los disolventes a vacío y se trató el residuo con bicarbonato de sodio acuoso (10 ml) y EtOAc (15 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 min antes de separarse las dos fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (10 ml) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con H<sub>2</sub>O (10 ml) y NaCl acuoso saturado (10 ml), se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para proporcionar el compuesto **76** (266 mg; 97%) como un sólido de color amarillo pálido. CL-EM (ESI) *m/z* 369 (M + H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 15 - Síntesis de los compuestos 77-79**

El esquema 19 representa la síntesis de los bromuros de arilo **163-165** requeridos para la síntesis de los compuestos **77-79**. Se trató el epóxido **139** con 1-formilpiperazina para proporcionar una mezcla de los bromuros **163** y **164**. La apertura del anillo de epóxido de **139** con imidazol proporcionó el bromuro **165**. Se acoplaron estos bromuros con el boronato **123** para proporcionar los compuestos objetivo **77-79**.

**Esquema 19****Síntesis de los bromuros 163 y 164**

A una suspensión de epóxido **139** (1 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió LiClO<sub>4</sub> (1,05 mmol, 1,05 eq). Tras la formación de una disolución transparente, se añadió 1-formilpiperazina (1,5 mmol, 1,5 eq). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:100) para producir 132 mg de bromuro **163** y 42 mg de bromuro **164**.

**Síntesis del compuesto 77**

Se desgasificó una suspensión de bromuro **163** (1 eq), boronato **123** (1 eq), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0,05 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 eq) en una mezcla 3:1:1 de dioxano/EtOH/H<sub>2</sub>O mediante una corriente de argón. Se agitó la mezcla a 80°C durante 3,5 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4:100) para proporcionar 150 mg del compuesto **77**. CL-EM (ESI) *m/z* 485 (M + H)<sup>+</sup>.

**Síntesis del compuesto 78**

Se desgasificó una suspensión de bromuro **164** (1 eq), boronato **123** (1 eq), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0,05 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 eq) en una mezcla 3:1:1 de dioxano/EtOH/H<sub>2</sub>O mediante una corriente de argón. Se agitó la mezcla a 80°C durante 3,5 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:100).

para proporcionar 52 mg del compuesto **78**. CL-EM (ESI)  $m/z$  485 (M + H)<sup>+</sup>.

**Síntesis de bromuro 165**

5 A una suspensión de epóxido **139** (1 mmol, 1 eq) en acetonitrilo (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió LiClO<sub>4</sub> (1,05 mmol, 1,05 eq). Tras la formación de una disolución transparente, se añadió imidazol (1,5 mmol, 1,5 eq). Se agitó la mezcla a 60°C durante 4 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 3:100) para producir 103 mg del bromuro **165**.

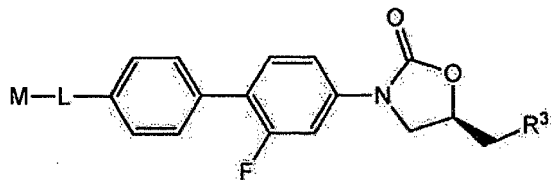
10 **Síntesis del compuesto 79**

Se desgasificó una suspensión de bromuro **165** (1 eq), boronato **123** (1 eq), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (0,05 eq) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4 eq) en una mezcla 3:1:1 de dioxano/EtOH/H<sub>2</sub>O mediante una corriente de argón. Se agitó la mezcla a 80°C durante 2,5 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10:100) para proporcionar 155 mg del compuesto **79**. CL-EM (ESI)  $m/z$  439 (M + H)<sup>+</sup>.



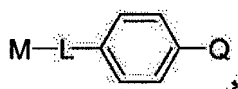
REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para preparar un compuesto que tiene la fórmula:

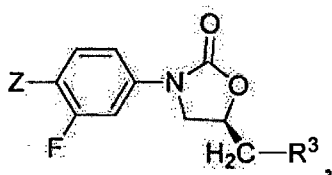


comprendiendo el procedimiento las etapas de:

combinar un compuesto (I) de fórmula:



con un compuesto (II) de la fórmula:



en un disolvente que comprende una mezcla de agua, tolueno y etanol,

en presencia de un carbonato de potasio y un catalizador de paladio,

en el que el catalizador de paladio es tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y la razón de los equivalentes de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) con respecto a los equivalentes del compuesto (I) es de 1:20;

en el que además,

R<sup>3</sup> es -NHC(O)R<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es -CH<sub>3</sub>;

M-L es M-CH<sub>2</sub>-X-CH<sub>2</sub>, en el que X es NR<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es H o un grupo protector de amina seleccionado del grupo que consiste en:

- a) bencilo, b) t-butildimetilsililo, c) t-butildifenilsililo, d) t-butiloxicarbonilo, e) p-metoxibencilo, f) metoximetilo, g) tosilo, h) trifluoroacetilo; i) trimetilsililo, j) fluorenilmetiloxicarbonilo, k) 2-trimetilsililetoxicarbonilo, l) 1-metil-1-(4-bifenilil)etoxicarbonilo, m) aliloxicarbonilo y n) benciloxicarbonilo;

M es triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol;

Z es I; y

Q es -B(OH)<sub>2</sub>.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es -NR<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es H.

3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que X es -NR<sup>4</sup> y R<sup>4</sup> es un grupo protector de amina.

4. Procedimiento según la reivindicación 3, que comprende además la etapa de eliminar el grupo protector de amina.

5. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que M es isoxazol-4-ilo.

6. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que M es [1,2,3]triazol-1-ilo.

7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que M es [1,2,3]triazol-4-ilo.
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que la razón de los equivalentes de la base con respecto a los equivalentes del compuesto (I) es de 3:1.
- 5 9. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que la mezcla de agua, tolueno y etanol está en una razón de 1:3:1 en volumen.
- 10 10. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el procedimiento se lleva a cabo a la temperatura de reflujo del disolvente.