



# OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11) Número de publicación: 2 748 505

51 Int. Cl.:

C07D 403/10 (2006.01) C07F 3/06 (2006.01) C07F 5/02 (2006.01)

(12)

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: 09.10.2009 PCT/US2009/060267

(87) Fecha y número de publicación internacional: 15.04.2010 WO10042887

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 09.10.2009 E 09749235 (9)

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: 07.08.2019 EP 2346858

(54) Título: Métodos para la preparación de oxazolidinonas y composiciones que las contienen

(30) Prioridad:

10.10.2008 US 104469 P

Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 17.03.2020

(73) Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%) 126 East Lincoln Avenue Rahway, NJ 07065, US

(72) Inventor/es:

COSTELLO, CARRIE, A.; SIMSON, JAQUELINE, A.; DUGUID, ROBERT, J. y PHILLIPSON, DOUGLAS

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

### **DESCRIPCIÓN**

Métodos para la preparación de oxazolidinonas y composiciones que las contienen

#### 5 Antecedentes de la invención

Las oxazolidinonas como clase química encuentran uso generalizado como agentes farmacéuticos para la terapia y profilaxis de tales enfermedades como infecciones bacterianas y ateroesclerosis. La utilidad de estos compuestos ha incitado esfuerzos para encontrar rutas eficaces para sintetizarlos, tales como el acoplamiento cruzado catalizado por cobre descrito en el documento US 2007004975 o el acoplamiento cruzado de Stille descrito en el documento WO2005058886.

El documento US 20070155798, recientemente describió oxazolidinonas potencialmente antibacterianas que presentan restos de piridinil fenilo sustituidos. Estos restos se incorporaron inicialmente por rutas sintéticas que implicaban acoplamientos basados en estaño, los cuales debido a la toxicidad de algún compuesto de estaño residual no es deseable para uso farmacéutico. Por consiguiente, existe una necesidad de rutas sintéticas a (piridinil)fenil oxazolidinonas sustituidas que no impliquen el uso de reactivos de estaño.

#### Campo de la invención

20

10

15

Los novedosos métodos son útiles en la preparación de compuestos que contienen oxazolidinona.

#### Sumario de la invención

25 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un método para sintetizar un compuesto de la estructura

#### 30 en donde

R es H,

 $R^1$ a y  $R^1$ b se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de  $R^1$ a y  $R^1$ b sea F, Het es un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que comprende al menos un átomo de N, O o S,

que comprende el tratamiento de un compuesto que tiene la estructura

40

35

en donde  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido y alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, con butirato de glicidilo en presencia de una base fuerte o una sal de organolitio en condiciones para producir

Het 
$$R^1$$
a  $R^1$ b  $R^1$ b  $R^1$ b

45

En determinadas realizaciones, Het se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, furanilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y pirazinilo, estando cada grupo opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, Het es un grupo tetrazolilo opcionalmente sutituido.

En determinadas realizaciones, la base fuerte es hexametildisilazida de litio.

En determinadas realizaciones, el butirato de glicidilo tiene estereoquímica R.

En determinadas realizaciones, el método comprende, además, antes de dicha etapa de tratamiento, el acoplamiento de un primer producto intermedio de la estructura

10

5

en donde X es un grupo saliente, con un segundo producto intermedio de la estructura

15

en donde Y se selecciona del grupo que consiste en ZnCl,  $BF_3$  y  $BR^3R^4$ , en donde  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH y alcoholes mono y dihídricos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituidos y en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, en conjunto, pueden formar un anillo,

en condiciones para producir el compuesto de la estructura 20

Het 
$$\stackrel{R^1a}{\longrightarrow}$$
  $\stackrel{O}{\longrightarrow}$   $OR^2$ 

25

En determinadas realizaciones, X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, I y trifluorometanosulfonato.

En determinadas realizaciones, Y es B(OH)2, BF3 o

30

En determinadas realizaciones, la etapa de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un complejo de paladio.

En determinadas realizaciones, el método comprende, además, preparar el segundo producto intermedio

a) el tratamiento de un compuesto de estructura 5a

en donde  $X^1$  es un grupo saliente, con una base fuerte y, a continuación, la reacción de un anión resultante con  $ZnCl_2$  o un éster de ácido trialquilbórico en condiciones para formar

0

b) el tratamiento del compuesto de estructura 5a con un catalizador de paladio y un diéster de ácido diborónico en condiciones para formar

En determinadas realizaciones,

15

10

5

en a) la base fuerte es n-butil litio, o

en b) el diéster de ácido diborónico es éster de dipinacolato de ácido diborónico; o el catalizador de paladio es PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>; o el diéster de ácido diborónico es éster de dipinacolato de ácido diborónico y el catalizador de paladio es PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>.

20

En determinadas realizaciones, el complejo de paladio es un ligando de fosfina unido a paladio.

En determinadas realizaciones, el complejo de paladio es Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

25 En determinadas realizaciones, el método comprende, además: la reacción de

30 con POCl<sub>3</sub>, POCl(OBn)<sub>2</sub> o P(N-iPr<sub>2</sub>)(O-tBu)<sub>2</sub> en condiciones para formar

en donde R' es PO(OH)2.

35

En determinadas realizaciones, Y es borato de trisisopropilo, X y X' son, cada uno, Br, R² es bencilo, el complejo de

paladio es Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, el butirato de glicidilo es butirato de R-(-)-glicidilo; y en donde

se hace reaccionar con POCI<sub>3</sub>.

En determinadas realizaciones, el método comprende, además:

el tratamiento del compuesto de la estructura

10

5

en donde R' es PO(OH)2, con una base en condiciones para formar el compuesto de la estructura

15

en donde R" es una sal farmacéuticamente aceptable de PO(OH)2.

En determinadas realizaciones, R" es PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>.

De acuerdo con un segundo aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto intermedio en un método de acuerdo con el primer aspecto, en donde el compuesto intermedio tiene la fórmula:

25 en donde:

 $R^1$ a y  $R^1$ b se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de  $R^1$ a y  $R^1$ b sea F,  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido y alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, y

Het es un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que comprende al menos un átomo de N. O o S.

En determinadas realizaciones, Het es un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido.

35 En determinadas realizaciones, Het es 2-metil-tetrazol-5-ilo; R¹a es F; R¹b es H; y R² es Bz.

En determinadas realizaciones, el compuesto intermedio se recristaliza para retirar el paladio.

De acuerdo con un tercer aspecto de la invención, se proporciona el uso de un segundo compuesto intermedio, en donde el segundo compuesto intermedio tiene la fórmula:

en donde

5

 $R^1$ a y  $R^1$ b se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de  $R^1$ a y  $R^1$ b sea F,  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido y alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, y

10

Y se selecciona del grupo que consiste en ZnCl, BF $_3$  y BR $^3$ R $^4$ , en donde R $^3$  y R $^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH y alcoholes mono y dihídricos C $_1$ -C $_6$  opcionalmente sustituidos y en donde R $^3$  y R $^4$ , en conjunto, pueden formar un anillo.

De acuerdo con un cuarto aspecto de la invención, se proporciona un método para sintetizar un compuesto de la estructura

15

Het 
$$\stackrel{\mathsf{R}^1 a}{\longrightarrow} \stackrel{\mathsf{O}}{\longrightarrow} \mathsf{OR}^2$$

en donde

20

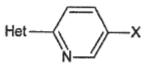
 $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido y alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido,

R¹a y R¹b se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de R¹a y R¹b sea F, y Het es un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que comprende al menos un átomo de N, O o S,

25

que comprende:

el acoplamiento de un primer producto intermedio de la estructura



30

en donde X es un grupo saliente, con un segundo producto intermedio de la estructura

35

en donde Y se selecciona del grupo que consiste en ZnCl,  $BF_3$  y  $BR^3R^4$ , en donde  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH y alcoholes mono y dihídricos  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituidos y en donde  $R^3$  y  $R^4$ , en conjunto, pueden formar un anillo,

en condiciones para producir el compuesto de la estructura

Het 
$$\stackrel{R^1a}{\longrightarrow}$$
  $\stackrel{O}{\longrightarrow}$   $\stackrel{NH}{\longrightarrow}$   $\stackrel{NH}{\longrightarrow}$ 

5 En determinadas realizaciones, el método de acuerdo con el cuarto aspecto comprende, además, el tratamiento del compuesto de la estructura

Het 
$$\longrightarrow$$
  $\stackrel{R_1a}{\longrightarrow}$   $\stackrel{O}{\longrightarrow}$   $\stackrel{O}{\longrightarrow}$   $\stackrel{O}{\longrightarrow}$   $\stackrel{O}{\longrightarrow}$   $\stackrel{R_1a}{\longrightarrow}$   $\stackrel{O}{\longrightarrow}$   $\stackrel{O}{\longrightarrow}$ 

10 con un éster de glicidilo.

En determinadas realizaciones del cuarto aspecto, el tratamiento del compuesto de la estructura

15

con un éster de glicidilo se lleva a cabo en presencia de hexametildisilazida de litio.

En el presente documento, también se describe un método para sintetizar un compuesto de la estructura

20

en donde

R es H,

25 R¹a y R¹b se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de R¹a y R¹b sea F, Het es un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que comprende al menos un átomo de N, O o S,

que comprende el tratamiento de un compuesto que tiene la estructura

30

en donde  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido y alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, con una base fuerte o una sal de organolitio y, a continuación, la adición de butirato de glicidilo al anión resultante en condiciones para producir

Het 
$$R^1a$$
 O OR

Opcionalmente, la etapa de tratamiento se realiza en presencia de un compuesto facilitador, tal como 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona.

Opcionalmente, el método incluye una etapa adicional que comprende hacer reaccionar

10 con POCl<sub>3</sub>, POCl(OBn)<sub>2</sub>, o P(N-iPr<sub>2</sub>)(O-tBu)<sub>2</sub> en condiciones para formar

en donde R' es PO(OH)<sub>2</sub>.

5

15

30

El método también puede comprender tratar el compuesto de la estructura

20 en donde R' es PO(OH)<sub>2</sub> con una base en condiciones para formar el compuesto de la estructura

en donde R" es una sal farmacéuticamente aceptable de  $PO(OH)_2$ . Opcionalmente, la base es una base que contiene sodio. Opcionalmente, R" es  $PO_3Na_2$ .

En el presente documento, también se describe un método de producción de un producto intermedio, o una etapa adicional antes de las etapas anteriores, que comprende el acoplamiento de un primer producto intermedio de la estructura

en donde X es un grupo saliente, tal como se selecciona del grupo que consiste en CI, Br, I y trifluorometanosulfonato, con un segundo producto intermedio de la estructura

en donde Y se selecciona del grupo que consiste en ZnCl, BF<sub>3</sub> y BR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH y alcoholes mono y dihídricos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituidos, y en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, en conjunto, pueden formar un anillo, en condiciones para producir el compuesto de la estructura

Het 
$$\stackrel{R^1 \text{a}}{\longrightarrow} \stackrel{O}{\longrightarrow} OR^2$$

Opcionalmente, el acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un complejo de paladio, tal como ligando de fosfina unido a paladio, por ejemplo, diclorobis(trifenil-fosfina)paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), o Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.

En el presente documento, también se describe un método de producción de un producto intermedio, o una etapa adicional antes de la anterior etapa de acoplamiento, que comprende

a) tratar un haluro de arilo de estructura 5a

en donde X¹ es un grupo saliente, con una base fuerte, tal como n-butil-litio y, a continuación, hacer reaccionar un anión resultante con un éster de ácido trialquilbórico en condiciones para formar

$$R^1$$
a  $O$   $NH$   $R^2$   $R^1$ b  $6$ 

b) tratar el haluro de arilo de la estructura 5a con un catalizador de paladio, tal como PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> y un éster de dipinacolato de ácido diborónico en condiciones para formar

$$R^1$$
 a  $O$   $NH$   $R^2$   $R^1$  b

Opcionalmente, Y se selecciona del grupo que consiste en B(OH)2, BF3 y

30

25

15

Opcionalmente, Het se selecciona del grupo que consiste en pirrol opcionalmente sustituido, furano, piperazina, piperidina, imidazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, pirazol, pirrolidina, oxazol, isoxazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, tiazol o pirazina, tal como un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido, por ejemplo 2-metiltetrazol-5-ilo.

Opcionalmente, el método comprende, además, tratar el compuesto de la estructura

10

5

con un éster de glicidilo, tal como butirato de glicidilo. En algunos aspectos, el éster de glicidilo tiene estereoquímica R, tal como butirato de R-(-)-glicidilo. Esta etapa de tratamiento se puede llevar a cabo en presencia de hexametildisilazida de litio.

15 Los compuestos producidos a partir de los procesos descritos en el presente documento incluyen

20

У

25 En el presente documento, también se describe una composición que comprende el compuesto reivindicado en el presente documento preparado de acuerdo con los procesos anteriores, en donde la composición carece de impurezas de estaño.

# Descripción detallada de la realización preferida

30

Se proporcionan métodos para sintetizar (piridinil)fenil-oxazolidinonas sustituidas

en donde Het es un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que comprende al menos un átomo de N, O, o S, tal como los restos de tetrazolilo, oxazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, e isoxazolilo opcionalmente sustituidos. En algunos aspectos, Het es un tetrazolilo opcionalmente sustituido, tal como 2-metil-tetrazol-5-ilo.

R¹a y R¹b se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno sea F, y R se selecciona de H, PO(OH)<sub>2</sub>, y sales farmacéuticamente aceptables de PO(OH)<sub>2</sub>.

A menos que se indique lo contrario, los términos técnicos en el presente documento toman sus significados habituales, específicamente aquellos especificados en el McGraw-Hill Dictionary of Scientific and Technical Terms, 6ª edición.

15 En algunas realizaciones, los métodos incluyen sintetizar N-(piridinil)ariloxazolidinonas sustituidas por la siguiente ruta (Esquema 1)

#### Esquema 1

Het 
$$R^{1}a$$
  $O$   $OR^{2}$   $Rxn 2$   $R^{1}b$   $OR^{2}$   $Rxn 2$   $R^{1}b$   $R^{1}b$   $OR^{2}$   $Rxn 2$   $R^{1}b$   $R^{1}b$   $OR^{2}$   $Rxn 2$   $R^{1}b$   $R^{2}b$   $R^{2}b$ 

En el Esquema 1, un primer producto intermedio (4) se acopla en Rxn 1 con un segundo producto intermedio (6) para dar un producto de acoplamiento (7), el cual en Rxn 2, a continuación, se trata con un éster de glicidilo para dar el compuesto (1).

25

20

#### Esquema 2

En el Esquema 2, el producto intermedio **6** se puede formar mediante tratamiento del producto intermedio **5a** con 2 equivalentes de una base fuerte, tal como alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> litio, por ejemplo, n-butil-litio o t-butil-litio seguido de la adición del electrófilo apropiado, tal como ZnCl<sub>2</sub> o B(OR)<sub>3</sub>, es decir, trialcoxiboronato C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, tal como boronato de triisopropilo. El tratamiento final de la mezcla de reacción resultante donde el electrófilo es un éster de trialcoxiborato produce el ácido borónico 6a. Si el dianión de 5a se trata con un éster de boronato cíclico, entonces, se puede aislar el éster de ácido borónico cíclico 6b. Además, si el electrófilo es ZnCl<sub>2</sub>, entonces, se puede aislar el reactivo de zinc 6c. Alternativamente, los ácidos borónicos se pueden preparar mediante el procedimiento de boración de Miyaura (Miyaura Top. Curr. Chem. 2002, 219, 11-59). En esta reacción, un diéster de ácido diborónico, tal como el éster de dipinacolato de ácido diborónico se acopla con un haluro de arilo (5a) usando un catalizador de paladio. El éster de ácido borónico resultante 6b se puede hidrolizar con ácido acuoso al ácido borónico 6a. Además, el derivado de trifluoroborato 6d se puede formar a partir del ácido borónico 6a mediante tratamiento con KF y/o KHF<sub>2</sub>.

En los esquemas anteriores, X es un grupo saliente. En algunas realizaciones, X se selecciona de Cl, Br, I y trifluorometanosulfonato.

20 X<sup>1</sup> es un grupo saliente. En algunas realizaciones, X<sup>1</sup> es un halógeno, tal como Cl, Br o I.

25

Het es un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que comprende al menos un átomo de N, O, o S, incluyendo pirrol opcionalmente sustituido, furano, piperazina, piperidina, imidazol, 1,2,4-triazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, pirazol, pirrolidina, oxazol, aisoxazol, oxadiazol, piridina, pirimidina, tiazol o pirazina. En algunos aspectos, Het es tetrazolilo opcionalmente sustituido o 2-metil-tetrazol-5-ilo. En algunas realizaciones, Het es no sustituido o

tiene 1 o 2 sustituyentes.

25

40

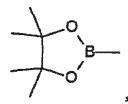
50

55

60

R¹a y R¹b se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno sea F;

Y se selecciona de ZnCl, BF<sub>3</sub>, y BR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan independientemente de OH y alcoholes mono o dihídricos  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituidos, y en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup>, en conjunto, pueden formar un anillo. En algunas realizaciones, Y es B(OH)<sub>2</sub> o pinacolatoborato, principalmente,



tal como B(OH)<sub>2</sub>. Los alcoholes mono y dihídricos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Una reacción de Negishi se puede realizar para formar compuestos en donde Y es ZnCl (Negishi: Chem. Ind. 1988, 33, 381-407).

En algunas realizaciones, Het puede ser no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, independientemente seleccionado del grupo que consiste en halógeno, hidroxi, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>, di(alquil C<sub>1-4</sub>)amino, ciano, nitro, alquilo C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, acilo C<sub>1-4</sub>, tioalquilo C<sub>1-4</sub>, tiooxoalquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> sustituido con halógeno y alcoxi C<sub>1-4</sub> sustituido con halógeno.

También en el Esquema 1, R² es bencilo opcionalmente sustituido o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, el becilo y el alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> son no sustituidos o independientemente opcionalmente sustituidos con halógeno o alcoxi, tal como alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En algunas realizaciones, R² es bencilo y R es H.

Catalizadores adecuados para la reacción de acoplamiento cruzado **Rxn 1** son complejos de paladio, por ejemplo, complejos de fosfina paladio o diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), y los preparados *in situ* a partir de Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (dba=bencilidenoacetona) en presencia de PCy<sub>3</sub>. La proporción del complejo de Pd y las estructuras a acoplar no es crítica, pero se ha encontrado que es útil aproximadamente 1 % en moles (en relación a **4** o **6**).

La ciclización para producir el anillo de oxazolidinona se efectúa en Rxn 2 por el tratamiento 7 con una base fuerte, tal como hexametildisilazida de litio o una sal de organolitio, tal como n-butil-litio, en presencia de 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1*H*)-pirimidinona (DMPU), seguido de un éster de glicidilo, tal como un éster de R-(-)-glicidilo, por ejemplo, butirato, para dar el compuesto 1 (R=H). Una realización usa hexametildisilazida de litio como base, y THF como disolvente, con DMPU presente para facilitar la reacción, a una temperatura entre alrededor de 0 °C y alrededor de 30 °C, y a una estequiometría de 7 a éster de glicidilo de aproximadamente 1:1 sobre una base molar.

Si se desea, el compuesto 1 (R=H) además se puede convertir al dihidrógeno fosfato, por ejemplo, mediante tratamiento con POCl<sub>3</sub>, según los métodos bien conocidos. Por ejemplo, el compuesto 1 (R=H) se puede tratar con POCl<sub>3</sub> seguido de un apagado (*quench*) acuoso o en un proceso de dos etapas que usa una forma protegida de oxicloruro de fósforo, tal como POCl(OBn)<sub>2</sub> en donde la primera etapa prepara el triéster de fosfato y la segunda etapa separa el grupo protector (por ejemplo, H<sub>2</sub>/Pd-C para separar los ésteres de bencilo). Alternativamente, la 5-hidroximetil-oxazolidinona se puede tratar con P(N-iPr<sub>2</sub>)(OtBu)<sub>2</sub> seguido de oxidación con un agente oxidante, tal como mCPBA seguido de tratamiento con base o ácido acuoso para separar los ésteres de terc-butilo).

El dihidrógeno fosfato resultante compuesto **1** (R=PO(OH)<sub>2</sub>) además se puede convertir en una sal farmacéuticamente aceptable como la sal de disodio del compuesto **1** (R=PO(O)<sub>2</sub> 2Na) mediante reacción con NaOMe u otra base adecuada que contiene sodio.

Los expertos en la técnica de la química medicinal apreciarán que el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales formadas con tales cationes y/o aniones biológicamente compatibles, como sea apropiado. Tales cationes incluyen aquellos de elementos metálicos, tales como sodio, litio, potasio, magnesio, aluminio, calcio, zinc, y cationes cuaternarios de bases de nitrógeno orgánicas, tales como N,N'-dibenciletilenodiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilglucamina y sales de procaína. Tales aniones incluyen aquellos de ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídricos, bromhídricos, sulfúricos, fosfóricos, nítricos, perclóricos, fumáricos, acéticos, propiónicos, succínicos, glicólicos, fórmicos, lácticos, maleicos, tartáricos, cítricos, palmoicos, malónicos, hidroximaléicos, fenilacéticos, glutámicos, benzoicos, salicílicos, fumáricos, toluenosulfónicos, metanosulfónicos, naftaleno-2-sulfónicos, bencenosulfónicos, hidroxinaftóicos, hidroyódico, málico, esteróico, tánico y similares.

Las oxazolidinonas preparadas por los métodos en el presente documento difieren de las oxazolidinonas que se han preparado de acuerdo con el método del documento US 20070155798. Las oxazolidinonas producidas de acuerdo

con el proceso descrito en el presente documento no contienen impurezas de estaño ya que se usan reactivos que no contienen estaño. Además, en algunas realizaciones, se ha observado una impureza de dímero, por ejemplo, en lotes en los que se usó oxicloruro de fósforo (POCI<sub>3</sub>) para convertir hidroxilo al dihidrógeno fosfato. Específicamente, una molécula de TR-701 reacciona con una molécula de éster de fosfato que contiene al menos un enlace P-CI para formar el dímero, tal como el que tiene la siguiente estructura.

La impureza está presente en alguna cantidad detectable y está presente en menos de aproximadamente 10 % en peso de la composición, y en algunos casos menos de aproximadamente 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 %, tal como menos de 0,1 % o 0,05 %. Por tanto, en algunas realizaciones, las composiciones descritas en el presente documento, pero no reivindicadas, comprenden una oxazolidinona preparada de acuerdo con el proceso en el presente documento y un dímero. Las composiciones descritas en el presente documento pueden comprender una oxazolidinona que carece de impurezas de estaño.

Las oxazolidinonas preparadas por los métodos en el presente documento son útiles como medicamentos, y particularmente para impedir el crecimiento de bacterias, como se describe en detalle en el documento US 20070155798.

Los términos "aproximadamente", "alrededor de" y "básicamente" como se usan en el presente documento representan una cantidad cerrada a la cantidad indicada que aún realiza la función deseada o alcanza el resultado deseado. Por ejemplo, los términos "aproximadamente", "alrededor de" y "básicamente" pueden referirse a una cantidad que está dentro de menos del 10 % de, dentro de menos del 5 % de, dentro de menos del 1 % de, dentro de menos del 0.1 % de, y dentro de menos del 0.01 % de la cantidad indicada.

#### **Ejemplos**

25

30

La invención se define en las reivindicaciones y cualquiera de los siguientes ejemplos que se encuentre fuera del alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención, sino que se proporciona para fines de comparación.

La práctica del método inventivo se ilustra por el siguiente ejemplo no limitante.

#### Datos experimentales y analíticos

Los reactivos se compraron de fuentes comerciales y se usaron como se recibieron. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AVANCE 300 a 300 MHz o un espectrómetro AVANCE 500 a 500 MHz con tetrametilsilano usado como referencia interna. Los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AVANCE 500 a 125 MHz con el pico de disolvente usado como referencia. Los espectros de resonancia magnética nuclear de fósforo se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AVANCE 500 a 202 MHz con ácido fosfórico usado como referencia. Los espectros de resonancia magnética nuclear de flúor se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AVANCE 300 a 282 MHz. Los espectros de masa se obtuvieron en un espectrómetro Finnigan AQA con ionización por electropulverización. Se realizó cromatografía de capa fina (TLC) usando placas de Whatman N.º 4500-101 (gel de sílice 60 Å Diamond N.º MK6F). La visualización de las placas de TLC se realizó usando luz UV (254 nm) o tinte de permanganato de potasio. Los análisis por HPLC se obtuvieron en una HPLC Varian Prostar equipada con una columna SunFire C18 Waters (150 x 4,60 mm, 3,5 μm) o columna XBridge C18 Waters (75 mm x 4,6 mm x 2,5 μm) usando los métodos de a continuación con el detector en la longitud de onda especificada.

Método A (columna SunFire C18 Waters)

Tiempo (min)	Flujo (ml/min)	% A	% B
0,0	1,0	98,0	2,0
15,0	1,0	5,0	95,0
25,0	1,0	5,0	95,0
27,0	1,0	98,0	2,0
30,0	1,0	98,0	2,0

A=agua con ácido trifluoroacético al 0,05 % v/v B=acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05 % v/v

Longitud de onda=254 nm

Método B (columna XBridge C18 Waters)

1. Tiempo (min)	2. Flujo (ml/min)	% A	% B
0,0	1,0	98,0	2,0
15,0	1,0	5,0	95,0
25,0	1,0	5,0	95,0
27,0	1,0	98,0	2,0
30,0	1,0	98,0	2,0

A=87 % de solución de bicarbonato de amonio 25 mM en agua/13 % de acetonitrilo B=acetonitrilo

Longitud de onda=254 nm

#### Método C (columna SunFire C18 Waters)

3. Tiempo (min)	4. Flujo (ml/min)	% A	% B
0,0	1,0	98,0	2,0
15,0	1,0	5,0	95,0
25,0	1,0	5,0	95,0
27,0	1,0	98,0	2,0
30.0	1.0	98.0	2.0

A=agua con ácido trifluoroacético al 0.05 % v/v

B=acetonitrilo con ácido trifluoroacético al 0,05 % v/v

Longitud de onda=240 nm

10

20

25

35

### 5 Ejemplo 1: Preparación de 5-Bromo-2-(2H-tetrazol-5-il)piridina, 3

A un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 22 l equipado con un agitador vertical, entrada/salida de nitrógeno, termopar y manta calefactora se cargó 5-bromo-2-cianopiridina (799 g. 4,37 mol, 1 peso), *N,N*-dimetilformamida (6,4 l, 8 volúmenes), cloruro de amonio (350,3 g. 6,55 mol, 1,5 equivalentes), y azida de sodio (425,7 g. 6,55 mol, 1,5 equivalentes) mientras se agita. Se ajusto el punto de consigna de la temperatura interna del reactor a 85 °C (la temperatura objetivo es de 90 °C). El punto de consigna de la temperatura se alcanzó después de 45 minutos, y la reacción continuó autocalentándose a 94 °C durante 40 minutos. La reacción se juzgó completa después de 1 hora mediante análisis por HPLC mediante consumo completo del material de partida con un ensayo de 76,7 % (ABC) de la sal de amonio tetrazol. La mezcla se enfrió y se filtró a temperatura ambiente. El reactor y la torta húmeda se lavaron con 2-propanol (3,2 l, 4 volúmenes) y se secaron bajo alto vacío a temperatura ambiente para dar la sal de amonio tetrazol como un sólido blanquecino (847,9 g, 80 % de rendimiento, 89,9 % de ABC). Se llevó a cabo un experimento de calorimetría de barrido diferencial sobre la sal de amonio tetrazol para entender su estabilidad térmica. La sal se disolvió a aproximadamente 228 °C y tenía una descomposición energética a aproximadamente 270 °C.

## Ejemplo 2: Preparación de 5-Bromo-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridina, 4 (X=Br)

A un matraz de fondo redondo, de cuatro bocas, de 22 l equipado con un agitador vertical, entrada/salida de nitrógeno, y termopar colocado en un baño de hielo/solución salina se cargó la sal de amonio tetrazol (835,0 g, 3,44 mol, 1 peso), tetrahidrofurano (7,5 l, 9 volúmenes), N,N-dimetilformamida (2,5 l, 3 volúmenes), y polvo de hidróxido de sodio (343,5 g, 8,59 mol, 2,5 equivalentes) mientras se agitaba. La temperatura interna del reactor se dejó que alcanzara los 12 °C, tras lo cual se añadió gota a gota yodometano (1,22 kg, 8,59 mol, 2,5 equivalentes) durante 50 minutos, manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 20 °C. Después de 20 minutos de tiempo de adición, debido a un rápido incremento en la temperatura, la adición se pausó y la reacción continuó autocalentándose desde 15 a 20 °C durante diez minutos. El resto de la adición se completó a temperatura constante (18 °C). Tras la finalización de la adición, se retiró el baño de hielo/solución salina y el reactor se equipó con un condensador de agua y una manta calefactora. La temperatura interna del reactor se ajustó a 40 °C, sin embargo, la reacción continuó autocalentándose a 48 °C. La reacción se juzgó completa después de 6 horas mediante análisis por HPLC mediante consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente durante la noche por comodidad. El THF se retiró por destilación, y se cargó agua (8,35 I, 10 volúmenes) al reactor. La suspensión se agitó durante 30 minutos y se filtró por filtración al vacío y el reactor y la torta de filtración se lavaron con agua (4,2 I, 5 volúmenes) para dar mezcla de isómero 4/N1 crudo como un sólido de color melocotón (500,7 g, 61 % de rendimiento, 3,85:1 4:N1).

40 Los sólidos (500,7 g) se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 l, 5 volúmenes) al que se añadió HCl acuoso 6 N (7,5 l, 15 volúmenes). La mezcla bifásica se agitó y las capas se separaron. En este punto, el producto deseado está en la capa de HCl acuosa. La capa de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con HCl acuoso 6 N (4,5 l, 3x3 volúmenes) hasta <5 % de ABC de 4 estaba presente mediante análisis por HPLC. Los extractos de HCl 6 N combinados se transfirieron a un reactor y el pH se ajustó a 10,6 con NaOH acuoso al 50 % (alrededor de 3,2 l) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 40 °C. Los sólidos se aislaron mediante filtración al vacío y el reactor y la torta de filtración se aclararon con agua (1 l, 2 volúmenes) para dar el 4 crudo como un sólido amarillo/naranja (322,4 g, 64 % de recuperación, 39 % de rendimiento, 93,5 % de ABC de 4, 4,1 % de ABC de isómero N-1) como se confirmó mediante análisis por</p>

HPLC y 1H RMN.

10

15

20

25

35

40

45

50

El crudo **4** se purificó más por una resuspensión de acetato de isopropilo (IPAc) (1,61 I, 5 volúmenes) a 50 °C durante 1 hora. Tras enfriar a temperatura ambiente, los sólidos se filtraron y el reactor y la torta de filtración se lavaron con IPAc adicional (500 ml, 1,6 volúmenes) para dar **4** purificado como un sólido blanquecino/amarillo (275,5 g, 85 % de recuperación, 33 % de rendimiento, 98,2 % de ABC) como se confirmó mediante análisis por HPLC y ¹H RMN. El análisis DSC de **4** mostró una exoterma de descomposición a aproximadamente 245 °C.

#### Ejemplo 3: Preparación de bencil (4-bromo-3-fluorofenil)carbamato, 5

A un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 12 I, equipado con un agitador vertical, entrada/salida de nitrógeno, embudo de adición y termopar se cargó 4-bromo-3-fluoroanilina (800,0 g, 4,21 mol, N.º lote de Matriz Q13H), THF (6,41, 8 vol), y bicarbonato de sodio sólido (530,5 g, 6,32 mol, 1,5 eq.). El embudo adicional se cargó con cloroformiato de bencilo (861,9 g, 5,05 mol, 1,2 eq.), el cual se añadió gota a gota al reactor durante 70 minutos. La temperatura de la reacción se mantuvo por debajo de 20 °C con un baño de agua de hielo. El lote se maduró 1 hora a temperatura ambiente en dicho momento el análisis por HPLC indicó que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de 22 l y la mezcla se diluyó con aqua (6,4 l. 8 vol). La mezcla en dos fases se calentó a 50 °C y se mantuvo a temperatura durante 16 horas para apagar el exceso de cloroformato de bencilo. La mezcla se transfirió caliente a un embudo separador para separar la fase acuosa inferior. Se observó una capa de aceite de desecho (rag layer) la cual se tomó con la capa acuosa. La capa de THF se filtró a través del papel de filtro Whatman n.º 1 para separar algunas partículas, y la mezcla se transfirió de vuelta a un matraz de 22 l equipado para la destilación. Se añadió heptano en porciones y se destiló para separar el THF. (Indicar que es mejor destilar algo del THF fuera primero antes de añadir la primera cantidad de heptano). Se añadió un total de 26,5 I de heptano, y el destilado total recogido era de 25 l. En este punto, la temperatura del recipiente había alcanzado 97,7 °C y el destilado que venía contenía 0,9 % de THF mediante análisis por <sup>1</sup>H RMN. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la suspensión blanca espesa se filtró. La torta de filtración se lavó con heptano (4 I). El producto se secó en una estufa al vacío a 40 °C para dar 1.257,0 g de producto intermedio 5 (92 % de rendimiento). El ensayo de HPLC era de 98,3 % (ABC)

# 30 <u>Ejemplo 4: Preparación de ácido 4-(benciloxicarbonilamino)-2-fluorofenilborónico 6 (R¹a=F, R¹b=H, R²=Bz, Y=B(OH)₂)</u>

Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 22 l se equipó con un agitador vertical, sonda de temperatura, embudo de adición de 2 l, y un adaptador de entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con el producto intermedio 5 (1,00 kg, 3,08 mol, AMRI N.º de lote CAR-L-18(3)), THF (10 l, 10 vol) y borato de triisopropilo (638,2 g, 3,39 mol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó y se enfrió a -72 °C en un baño de hielo seco/acetona. El embudo de adición se cargó en porciones con n-butillitio 2,5 M (2,59 l, 6,48 mol, 2,1 eq.), el cual se añadió gota a gota a la reacción durante aproximadamente 2 horas. La temperatura máxima durante la adición era de -65 °C. La reacción se consideró completa mediante análisis por HPLC. La acetona se separó del baño de enfriamiento, y la reacción se apagó con solución de cloruro de amonio acuosa al 20 % (5,5 l), dejando que la reacción se calentara hasta -1 °C. Las fases se separaron y la capa de THF se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se volvió a suspender en etanol/agua 3:2 (10 l, 10 vol) a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y la torta de filtración se aclaró con etanol/agua 3:2 (2x2 l). El producto se secó en una estufa al vacío a temperatura ambiente para dar 592,8 g del producto intermedio 6 (66 % de rendimiento) que era del 89,8 % (ABC) mediante análisis por HPLC (Método A). El material era mucho menos puro mediante análisis por <sup>19</sup>F RMN y análisis por HPLC a 240 nm (Método C).

El desarrollo posterior de este proceso usó 2,5 volúmenes de  $CH_2Cl_2$  para volver a suspender el producto crudo en lugar de etanol/agua 3:2, que separó el subproducto desbromo, el cual era la impureza observada en el espectro de <sup>19</sup>F RMN y la HPLC a 240 nm.

Ejemplo 5: Preparación de (4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)carbamato de bencilo, 7 (Het=2-metiltetrazol-5-il, R¹a=F, R¹b=H, R²=Bz) (Ref.: JAS-G-96) (Ref.: CAR-L-93, DUG-AF-202)

A un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 5 l se cargó el **4** (200,0 g, 0,833 mol) seguido de 1,4-dioxano (3 l, 15 vol). El compuesto crudo **6** (361,2 g, 1,249 mol, 1,5 equiv.), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (11,44 g, 0,0125 g, 0,015 equiv.), y PCy<sub>3</sub> (7,0 g, 0,025 mol, 0,03 equiv.) se cargaron y se desgasificaron con nitrógeno durante 30 minutos. Se cargó una solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (195,7 g, 1,7 equiv.) en agua (800 ml, 4 vol), y la reacción se calentó a 70 °C. La reacción se completó después de 1 hora con 0,5 % área del **4** restante. La reacción se enfrió a 50 °C, y se añadió Darco G-60 (40 g, 0,2 peso) y se agitó durante 30 minutos. Se cargó Celite 545 (40 g, 0,2 peso) y, a continuación, la reacción se filtró a través de Celite 545 (100 g, 0,5 peso) humedecido con agua (300 ml). La filtración en caliente en el agua del Celite causó precipitación del producto. Se añadieron tetrahidrofurano (1,2 l, 6 vol) y solución salina (600 ml, 3 vol), y el producto se volvió a disolver a temperatura ambiente. La división de la fase se consiguió limpiamente (Vmax=28 volúmenes). Se concentró el dioxano y se añadió etanol y se concentró. A continuación, el producto se volvió a suspender en etanol:agua (4:1, 2 l, 10 vol) a 70 °C, se enfrió a temperatura ambiente durante 3 horas, se filtró y se lavó con etanol (2x400 ml). El compuesto 7 se aisló en 87 % de rendimiento (292,6 g) con una pureza de 97,7 % (ABC) mediante análisis por HPLC. Las ¹H RMN y ¹9F RMN indicaron la presencia de un compuesto. El análisis de

Pd mostró que 135 ppm de Pd estaban en el producto.

20

25

30

35

40

45

65

El producto intermedio 7 se volvió a cristalizar a partir de acetato de etilo para reducir más el nivel de paladio. El producto intermedio 7 (130 g) y acetato de etilo (3,9 l, 30 volúmenes) se cargaron a un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 5 l. La suspensión se calentó hasta 75 °C en dicho punto los sólidos se disolvieron. La solución caliente se filtró para separar cualquier negro de paladio (lo mejor son los filtros de 0,2 a 0,45 μ) y se devolvieron a un matraz de 5 l limpio. La solución de acetato de etilo se destiló a presión atmosférica para separar 2,2 l del acetato de etilo (b.p. 77 a 78 °C). La solución se enfrió a 22 °C y la suspensión resultante se filtró. El matraz y la torta de filtración se lavaron con acetato de etilo (3x130 ml) del acetato de etilo. El producto intermedio purificado 7 se secó en una estufa al vacío a 50 °C para dar 110,5 g del producto intermedio 7 (85 % de recuperación). El ensayo de HPLC del producto intermedio purificado 7 era de 98,5 % (ABC). El nivel de paladio en el producto purificado era de 6 ppm. El licor madre se evaporó para recuperar 18 g del producto crudo (14 % de recuperación, 2.254 ppm de Pd).

<u>Ejemplo 6: Preparación de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, 1</u>
15 (R=H), también referido como "TR-700"

Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 5 l se equipó con un agitador vertical, un termopar, un embudo de adición de 500 ml y un adaptador de entrada de nitrógeno. El matraz se secó con un secador bajo un flujo de nitrógeno a una temperatura interna de 60 °C. El matraz se cargó con el producto intermedio 7 (110,0 g, 0,272 mol, AMRI N.º de lote DUG-AF-202(1)) y THF anhidro (2,2 I, 20 vol). La suspensión se agitó y se formó una solución verde claro. El embudo de adición se cargó con hexametildisilazida de litio 1,0 M (299 ml, 0,286 mol, 1,05 eq.). La solución de LiHMDS se añadió gota a gota a la solución del producto intermedio 7 durante aproximadamente 25 minutos. Formó una solución roja. La solución se agitó una hora a temperatura ambiente y, a continuación, se añadió DMPU (34,9 g, 0,272 mol, 1 eq.), y la mezcla giró a suspensión amarilla. El lote se enfrió en un baño de hielo a 5,7 °C. A continuación, se añadió butirato de R-(-)-glicidilo (41,25 g, 0,286 mol, 1,05 eq) en una parte. La mezcla se agitó en el baño de hielo durante 0,5 horas y, a continuación, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción formó una suspensión color café en este punto, y el análisis por HPLC después de 15 horas indicó que había aproximadamente 87 % de TR-700, 1,6 % del producto intermedio 7, y aproximadamente 7 % del éster de butirato de TR-700. Se añadió una pequeña cantidad de metóxido de sodio en metanol (11 ml, 0,1 vol), y el lote se agitó durante 1 hora para separar el éster residual. El análisis por HPLC en proceso en este punto mostró que había aproximadamente 90,7 % de TR-700 y 0,2 % del éster de butirato. La reacción se apagó mediante la adición de solución de cloruro de amino al 10 % p/p (1,1 l, 10 vol). Se observó un episodio exotérmico modesto de 22 °C a 25 °C tras la adición de la solución de cloruro de amonio. La mezcla de dos fases se destiló a una temperatura del recipiente de 70 °C (presión atmosférica) para separar aproximadamente 2,2 l del THF. Esto formó una suspensión espesa que se diluyó con agua (550 ml, 5 volúmenes). La suspensión se enfrió a temperatura ambiente (23,6 °C) y se filtró. La torta de filtración se lavó con agua (1,1 l, 10 vol) y metanol (550 ml, 5 vol) para dar TR-700 como un sólido blanco. La torta húmeda se secó durante la noche en una estufa al vacío a 50 °C para dar 89,7 g de TR-700 (89 % de rendimiento) que era de 97,8 % (ABC) mediante análisis por HPLC. El TR-700 se purificó más por resuspensión en 2,7 l (30 vol) de metanol/agua 4:1 a 70 °C, enfriando a 23 °C, filtrando y lavando con metanol (180 ml). Esto separó algo del producto sobrealquilado que se observó. El TR-700 purificado se recuperó en 96 % de rendimiento (85 % del rendimiento total), y la pureza se mejoró a 98,4 % (ABC) mediante análisis por HPLC. El contenido de paladio era de 10 ppm.

<u>Ejemplo 7: Preparación de dihidrógeno fosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona 1 (R=PO(OH)<sub>2</sub>) también referido como "TR-701FA"</u>

Un matraz de fondo redondo encamisado de 5 l se equipó con un agitador mecánico vertical, embudo adicional, termopar, entrada de nitrógeno, y una unidad refrigeradora circulante. El matraz se cargó con TR-700 (70,0 g, 0,189 mol), THF (1,4 I, 20 vol), y trietilamina (58,2 g, 0,575 mol, 3 eq.). La suspensión se agitó y la temperatura de la 50 camisa se fijó a 0 °C. El embudo de adición se cargó con oxicloruro de fósforo (87,0 g, 0,567 mol, 3 eg.) en THF (70 ml, 1 vol). Una vez que se alcanzó la temperatura interna 1 °C, se añadió gota a gota solución de POC/3 durante 44 minutos. La temperatura interna máxima era de 2,2 °C. La mezcla se agitó durante 3 horas a 1 a 2 °C en dicho punto el análisis por HPLC indicó que quedaba <0.5 % del TR-700. Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 5 l equipado con una bomba de diafragma de Teflón se cargó con agua (1,4 l, 20 vol) y se enfrió a 3,8 °C en un baño 55 de agua salada, helada. La mezcla de reacción se bombeó dentro de la subsuperficie del agua de apagado durante 1 hora. La temperatura máxima durante el apagado era de 11,9 °C. El reactor y los conductos de la bomba se aclararon con agua (alrededor de 210 ml) en el vaso de apagado. La suspensión amarilla se agitó durante la noche. La suspensión se filtró a través de papel de Whatman, y la torta de filtración se aclaró con agua (700 ml, 10 vol) y metanol (700 ml, 10 vol). El producto se secó a temperatura ambiente en una estufa al vacío hasta que se obtuvo un peso constante. El rendimiento de TR-701FA crudo era de 81,6 g (96 %), y la pureza mediante análisis por HPLC 60 (Método B) era de 95,3 % (ABC).

Ejemplo 8: Preparación de fosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, sal de disodio 1 (R=PO<sub>3</sub> 2Na) también referido como "TR-701"

Se cargó el 1 crudo (R=PO(OH)<sub>2</sub>) (60,0 g, 0,133 mol) a un reactor de 2 l. Se añadió metanol (720 ml, 12 vol) y la

# ES 2 748 505 T3

suspensión se agitó a temperatura ambiente. El metóxido de sodio al 25 % en metanol (86,1 g, 0,398 mol, 3 eq.) se añadió gota a gota durante 13 minutos. La temperatura de reacción se incrementó desde 20,4 °C a 26,8 °C durante la adición de metóxido de sodio. La suspensión se agitó una hora a temperatura ambiente y, a continuación, se filtró. El reactor y la torta de filtración se aclaró con metanol (300 ml, 5 vol) y acetona (300 ml, 5 vol). El producto se secó en una estufa al vacío a 50 a 60 °C para dar 65,3 g de TR-701 crudo (99 % de rendimiento). El producto crudo se disolvió en agua (653 ml, 10 vol) para dar una solución de color paja. La solución se agitó con carbón Darco G-60 (3,3 g, 0,05 peso) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El pH de la suspensión era de 7,2, por tanto se añadió 5 a 10 ml de NaOH 2 N a la solución para elevar el pH a 11. La suspensión se filtró a través de Celite 545 (65 g, humedecido con agua). Algo de color negro atravesó. El filtrado se volvió a filtrar a través de un filtro de 0,45 μ, pero algo de carbón atravesó de nuevo. El filtrado se añadió gota a gota a acetona (2,6 l, 40 vol), y la suspensión resultante se agitó durante la noche por comodidad. A continuación, la suspensión se filtró, se aclaró con acetona (650 ml), y se secó en una estufa al vacío a 50 °C para dar 46,9 g de 1 (R=PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>) (71 % de rendimiento) que era de color gris. La pureza de HPLC de este material era de 99,0 % (ABC), pero puesto que era gris, se volvió a disolver en aqua (470 ml). La solución acuosa era de pH 9,6, por tanto se añadió solución de hidróxido de sodio para elevar el pH a 10. A continuación, la solución se filtró a través de un filtro de 0,45 µ para eliminar el color. El filtrado se añadió gota a gota a acetona (1,88 l). La suspensión blanca se filtró y se lavó con acetona (470 ml). Después de secar el producto, el TR-701 pesó 43,2 g (66 % de rendimiento total). La pureza de HPLC (Método B) era de 99,6 % (ABC). Los otros análisis llevados a cabo sobre este lote de 1 (R=PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>) se muestran en la Tabla 1.

20 <u>Ejemplo 9: Preparación de dihidrógeno fosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, 1 (R=PO(OH)<sub>2</sub>)</u>

Un matraz de fondo redondo, de tres bocas, de 3 l se cargó con el 1 crudo (R=PO(OH)<sub>2</sub>) (99,8 g, 0,222 mol, AMRl N.º de lote 8AK0242C) y agua (1 l, 10 vol). El pH de esta suspensión era de 2,05. Una solución fresca de solución de hidróxido de sodio 1 M se preparó disolviendo hidróxido de sodio acuoso al 50,9 % (39,3 g, 0,50 mol) en un volumen total de 0,5 l de agua. La solución de hidróxido de sodio 1 M (444 ml, 0,444 mol, 2 eq.) se añadió gota a gota a la suspensión de ácido libre. A pH 5,7, los sólidos se disolvieron, aunque solamente se habían añadido un poco más de la mitad de la solución de hidróxido de sodio. Al final de la adición el pH era de 8,57. Se añadió carbón Darco G-60 (5,1 g, 0,05 peso) a la solución y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de papel de filtro de Whatman n.º 1 para separar el carbón en masa y, a continuación, a través de un filtro de 0,45 µ para separar los finos. El filtrado de color de paja se añadió gota a gota a un matraz de fondo redondo de 12 l que contenían acetona (4 l, 40 vol). La suspensión resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con acetona (500 ml, 5 vol). La torta húmeda se cargó en un matraz de fondo redondo de 3 l y se dejó secar bajo una purga de nitrógeno durante la noche.

La sal de disodio  $1 \text{ (R=PO_3Na_2)}$  se volvió a disolver en agua (1 l, 10 vol) y, a continuación, se filtró a través de papel de filtro Whatman n.º 1 cuando se observaron motas negras en la solución. El filtrado se diluyó con THF (1 l, 10 vol). El pH de la solución de THF acuosa era de 9,57. Se añadió gota a gota solución de ácido clorhídrico 2 M recién preparada (222 ml, 0,444 mol, 2 eq.) hasta pH 1,34. El producto no se precipitó hasta que se añadió aproximadamente 170 ml de la solución de HCl 2 M. La suspensión amarilla se filtró y se aclaró con agua (500 ml, 5 vol) y metanol (500 ml, 5 vol). La torta de filtración se sometió a craqueo cuando se secó, por tanto se alisó antes de añadir los disolventes de aclarado. El producto se secó en una estufa al vacío a 60 °C durante 19,5 horas para dar 79,3 g del 1 (R=P(OH)<sub>2</sub>) (80 % de rendimiento). El análisis por HPLC (Método B): 99,5 % (ABC)  $t_R$ =5,6 min. Los análisis de  $^1$ H y  $^3$ P RMN eran coherentes con la estructura asignada. El nivel de THF residual mediante el análisis por RMN era de 1.600 ppm, y el nivel de paladio era de 11 ppm. Puesto que el secado prolongado no separó el THF, los lotes futuros se produjeron con el uso de etanol como antidisolvente.

Ejemplo 10: Aislamiento de dihidrógeno difosfato de bis{[(5R)-3-{3-fluoro-4-[6-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)piridin-3-il]fenil}-2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il]metilo} (el dímero de 1)

El 1 crudo del ejemplo 8 se disolvió en tampón fosfato y se sometió a cromatografía en un sistema de HPLC preparativa Gilson. La fase móvil era un gradiente lineal de agua y acetonitrilo t+0 era 100 5  $H_2O$  y T=20 era 100 % acetonitrilo. Las fracciones se analizaron usando HPLC analítica. Esas fracciones que se encontraron que estaban enriquecidas en el Dímero se agruparon proporcionando una solución que contenía más del 60 % de Dímero. La purificación adicional de las fracciones enriquecidas con el Dímero se consiguió en una HPLC semi preparativa. Esto produjo dímero puro: masa exacta (m/z 883; calculada para C34H31F2N12O11P2 = 883,1679, encontrada 883,1658,  $\Delta$  = 2,4 ppm m/z 905 calculada para C34H30F2N1O11P2Na = 905,1498; encontrada 905,1484,  $\Delta$  = 1,6 ppm) confirmando la fórmula para este compuesto.

60

10

15

25

30

35

40

45

50

# ES 2 748 505 T3

Tabla 1. Análisis de TR-701 fosfato de (R)-3-(4-(2-(2-metiltetrazol-5-il)piridin-5-il)-3-fluorofenil)-5-hidroximetil oxazolidin-2-ona, sal de disodio 1 (R=PO<sub>3</sub> 2Na)

Ensayo	Resultado
Apariencia	Blanco a blanquecino
<sup>1</sup> H RMN	Conforme
<sup>31</sup> P RMN	Conforme
Tiempo de retención	5,18 min
MS	m/z 371
Pureza de HPLC	99,6*
Impurezas de HPLC	Dímero, 0,09 %*
Contenido de cobre	<1 ppm
Contenido de paladio	1 ppm
Contenido de sodio	8,34 %
Contenido de agua	5,5 %
Rotación específica	-34,9°
XRPD	Amorfa
Tamaño de partícula	1-300 um

#### **REIVINDICACIONES**

1. Un método de síntesis de un compuesto de la estructura

5

en donde

R es H.

10 R¹a y R¹b se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de R¹a y R¹b sea F, Het es un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que comprende al menos un átomo de N, O o S,

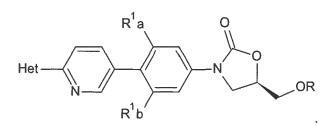
que comprende tratar un compuesto que tiene la estructura

15

20

Het 
$$R_1$$
a  $R_2$   $R_1$ b

en donde R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, con butirato de glicidilo en presencia de una base fuerte o una sal de organolitio en condiciones para producir



- 25
- 2. El método de la reivindicación 1, en donde Het se selecciona del grupo que consiste en pirrolilo, furanilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, pirimidinilo, tiazolilo y pirazinilo, estando cada grupo opcionalmente sustituido.
  - 3. El método de las reivindicaciones 1 o 2, en donde Het es un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido.
- 30 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la base fuerte es hexametildisilazida de litio.
  - 5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el butirato de glicidilo tiene estereoquímica R.
- 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende, además, antes de dicha etapa de 35 tratamiento, el acoplamiento de un primer producto intermedio de la estructura

en donde X es un grupo saliente, a un segundo producto intermedio de la estructura

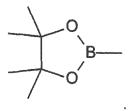
$$R^{1}a$$
  $O$   $O$   $Y$   $NH$   $R^{2}$   $R^{1}b$ 

5

en donde Y se selecciona del grupo que consiste en ZnCl, BF $_3$  y BR $^3$ R $^4$ , en donde R $^3$  y R $^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH y alcoholes mono y dihídricos C $_1$ -C $_6$  opcionalmente sustituidos y en donde R $^3$  y R $^4$ , en conjunto, pueden formar un anillo,

10 en condiciones para producir el compuesto de la estructura

- 7. El método de la reivindicación 6, en donde X se selecciona del grupo que consiste en Cl, Br, I y trifluorometanosulfonato.
  - 8. El método de las reivindicaciones 6 o 7, en donde Y es B(OH)2, BF3 o



- 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde la etapa de acoplamiento se lleva a cabo en presencia de un complejo de paladio.
- 10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 6-9, que comprende, además, la preparación del segundo producto intermedio mediante:
  - a) el tratamiento de un compuesto de estructura 5a

$$R^{1}b$$
 $NH$ 
 $X'$ 
 $R^{1}a$ 
 $Sa$ 

en donde X1 es un grupo saliente, con una base fuerte y, a continuación, la reacción de un anión resultante con ZnCl<sub>2</sub> o un éster de ácido trialquilbórico en condiciones para formar

5

b) el tratamiento del compuesto de estructura 5a con un catalizador de paladio y un diéster de ácido diborónico en condiciones para formar

10

- 11. El método de la reivindicación 10,
- en donde en a) la base fuerte es n-butil litio, o
- en donde en b) el diéster de ácido diborónico es éster de dipinacolato de ácido diborónico; o el catalizador de 15 paladio es PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>, o el diéster de ácido diborónico es éster de dipinacolato de ácido diborónico y el catalizador de paladio es PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>.
- 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde el complejo de paladio es un ligando de 20 fosfina unido a paladio.
  - 13. El método de la reivindicación 12, en donde el complejo de paladio es Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>.
  - 14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, que comprende, además:
- hacer reaccionar 25

con POCl<sub>3</sub>, POCl(OBn)<sub>2</sub> o P(N-iPr<sub>2</sub>)(O-tBu)<sub>2</sub> en condiciones para formar

30

en donde R' es PO(OH)2.

15. El método de la reivindicación 14, en donde Y es borato de trisisopropilo, X y X' son, cada uno, Br, R<sup>2</sup> es bencilo, el complejo de paladio es Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, el butirato de glicidilo es butirato de R-(-)-glicidilo; y en donde

5

se hace reaccionar con POCI<sub>3</sub>.

16. El método de la reivindicación 14, que comprende, además:

10 tratar el compuesto de la estructura

Het 
$$R^1$$
 a  $R^1$  b  $R^1$  b

15

en donde R' es PO(OH)2, con una base en condiciones para formar el compuesto de la estructura

en donde R" es una sal farmacéuticamente aceptable de PO(OH)2.

20 17. El método de la reivindicación 16, en donde R" es PO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub>.

18. Uso de un compuesto intermedio en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en donde el compuesto intermedio tiene la fórmula:

Het 
$$R_1$$
 a  $R_2$   $R_1$   $R_2$   $R_2$   $R_3$   $R_4$   $R_4$   $R_4$   $R_4$   $R_5$   $R_4$   $R_5$   $R_4$   $R_5$   $R_5$   $R_6$   $R_6$   $R_6$   $R_6$   $R_7$   $R_8$ 

25

en donde:

30

R¹a y R¹b se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de R¹a y R¹b sea F, R<sup>2</sup> se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, y

Het es un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que comprende al menos un átomo de N, O o S.

- 19. El uso de la reivindicación 18, en donde Het es un grupo tetrazolilo opcionalmente sustituido.
- 20. El uso de la reivindicación 18, en donde Het es 2-metil-tetrazol-5-ilo; R¹a es F; R¹b es H; y R² es Bz.
- 21. El uso de la reivindicación 20, en donde el compuesto intermedio se recristaliza para retirar el paladio.
- 10 22. Uso de un segundo compuesto intermedio en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 6-21, en donde el segundo compuesto intermedio tiene la fórmula:

$$R^{1}a$$
  $O$   $NH$   $R^{2}$ 

15 en donde

25

30

40

5

 $R^1a$  y  $R^1b$  se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de  $R^1a$  y  $R^1b$  sea F,  $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido y alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido, y

Y se selecciona del grupo que consiste en ZnCl, BF $_3$  y BR $^3$ R $^4$ , en donde R $^3$  y R $^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH y alcoholes mono y dihídricos C $_1$ -C $_6$  opcionalmente sustituidos y en donde R $^3$  y R $^4$ , en conjunto, pueden formar un anillo.

23. Un método de síntesis de un compuesto de la estructura

en donde

 $R^2$  se selecciona del grupo que consiste en bencilo opcionalmente sustituido y alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido.

 $R^1a$  y  $R^1b$  se seleccionan independientemente de H y F, siempre que al menos uno de  $R^1a$  y  $R^1b$  sea F, y Het es un heterociclo de cinco o seis miembros opcionalmente sustituido que comprende al menos un átomo de N, O o S,

35 que comprende:

acoplar un primer producto intermedio de la estructura

en donde X es un grupo saliente, a un segundo producto intermedio de la estructura

$$R^{1}a$$
 $O$ 
 $NH$ 
 $R^{2}$ 
 $R^{1}b$ 

en donde Y se selecciona del grupo que consiste en ZnCl, BF $_3$  y BR $^3$ R $^4$ , en donde R $^3$  y R $^4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en OH y alcoholes mono y dihídricos C $_1$ -C $_6$  opcionalmente sustituidos y en donde R $^3$  y R $^4$ , en conjunto, pueden formar un anillo,

en condiciones para producir el compuesto de la estructura

$$\begin{array}{c|c} R^1 a & O \\ \hline \\ N & N \end{array}$$

24. El método de la reivindicación 23, que comprende, además, tratar el compuesto de la estructura

- 15 con un éster de glicidilo.
  - 25. El método de la reivindicación 24, en donde el tratamiento del compuesto de la estructura

con un éster de glicidilo se lleva a cabo en presencia de hexametildisilazida de litio.

5